

CLINIQUE MÉDICALE LAENNEC. PROFESSEUR : L. LANDOUZY

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908

THÈSE

N^o —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 23 décembre 1908, à 1 heure

Par **Henri GOUGEROT**

Né à Saint-Ouen (Seine) le 2 juillet 1881

Interne médaille d'or

BACILLOSE NON-FOLLICULAIRE

ÉTUDE

HISTORIQUE, ANALYTIQUE, SYNTHÉTIQUE, CLINIQUE
ET EXPÉRIMENTALE

DES RÉACTIONS NON-FOLLICULAIRES DES TISSUS AU BACILLE DE KOCH

Président : M. LANDOUZY, professeur.

*Juges : } MM. BRISSAUD et PIERRE MARIE, professeurs
WIDAL, agrégé.*

PARIS

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

10, Rue de Vaugirard, 10 (près l'Odéon)

(Anciennement : 26, rue Monsieur-le-Prince)

1908

8-11

103

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

CLINIQUE MÉDICALE LAENNEC. PROFESSEUR : L. LANDOUZY

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1908

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 23 décembre 1908, à 1 heure

Par **Henri GOUGEROT**

Né à Saint-Ouen (Seine) le 2 juillet 1881

Interne médaille d'or

BACILLOSE NON-FOLLICULAIRE

ÉTUDE

HISTORIQUE, ANALYTIQUE, SYNTHÉTIQUE, CLINIQUE
ET EXPÉRIMENTALE

DES RÉACTIONS NON-FOLLICULAIRES DES TISSUS AU BACILLE DE KOCH

Président : M. LANDOUZY, professeur.

*Juges : } MM. BRISSAUD et PIERRE MARIE, professeurs.
 WIDAL, agrégé*



PARIS

IMPRIMERIE DES FACULTÉS

A. MICHALON

10, Rue de Vaugirard, 10 (près l'Odéon)

(Anciennement : 26, rue Monsieur-le-Prince)

1908

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale.	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale.	DEJERINE.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE.
Histologie.	PIERRE MARIE.
Opérations et appareils.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N***.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT.
Médecine légale.	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée	G. BALLET.
	ROGER.
	HAYEM.
	DIEULAFOY.
Clinique médicale	DEBOVE.
	LANDOUZY.
	HUTINEL.
Maladies des enfants.	N***.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.	LE DENTU
	QUENU.
Clinique chirurgicale.	RECLUS.
	SEGOND.
Clinique ophtalmologique	DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
	PINARD.
	BAR.
Clinique d'accouchements.	RIBEMONT-DES-
	SAIGNES.
Clinique gynécologique.	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.			
AUVRAY	CUNÉO	LAUNOIS	NOBÉCOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BESANÇON (FERN.)	DUVAL (PIERRE)	LENORMANT	PROUST
BRINDÉAU	GOSSET	LÉPER	RENON
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (ANDRÉ)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (MARCEL)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR L. LANDOUZY

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HÔPITAL LAENNEC

En hommage d'impérissable reconnaissance.

C'est en suivant ses Cliniques du vendredi et ses causeries au lit du malade alors que j'étais son externe, que j'ai compris l'importance majeure des tuberculoses atypiques. Grand évocateur d'idées, il nous résumait à grands traits l'histoire de la Phtisiologie, l'éclairant des exemples que l'on devait à ses Cliniques de l'hôpital de la Charité (1882-1890). Dès mon externat et le début de mon internat l'enseignement de mon maître avait attiré mon attention vers cette étude. Ses encouragements et ses conseils m'ont permis d'achever ce travail dont la seule ambition serait de continuer son œuvre. En me permettant de revenir près de lui, en m'associant à ses travaux dans la mesure de mes moyens, il a comblé mes vœux.

A MES MAÎTRES D'INTERNAT : TRIBOULET ET TROISIER (1904-1905); DE BEURMANN (1905-1906); VIDAL (1906-1907); RAYMOND ET CLAUDE, LANDOUZY (1907-1908); BRISSAUD ET SICARD, MARIE (1908-1909). A MON MAÎTRE LÉON BERNARD.

En témoignage d'affectueuse reconnaissance et de respectueux attachement.

C'est grâce à leurs conseils et à leur libéralité que j'ai pu poursuivre ce travail.

A tous je dois des remerciements pour l'enseignement qu'ils m'ont donné ; aussi j'obéis moins à l'usage qu'à un sentiment spontané de gratitude en évoquant au début de cette thèse inaugurale, le nom des maîtres dont j'ai reçu des leçons et des preuves renouvelées d'intérêt et d'affection toujours prête à se manifester.

Mon souvenir reconnaissant va d'abord au Dr TROISIER à qui je dois tout puisque c'est à lui que je dois mes maîtres. C'est lui qui pendant ma première année de médecine (1900-1901) à l'hôpital Beaujon eut la tâche ingrate de m'initier à la séméiologie. L'année suivante (1901-1902) pendant mon service militaire j'ai trouvé près du Dr FASQUELLE, médecin-chef de l'hôpital de Melun, une bienveillante affection dont je ne saurais trop le remercier.

Trop courts à mon gré ont été, des remplacements d'externe à Saint-Louis près du professeur GAUCHER (sept.-octobre 1902) et à Laënnec près du Pr RECLUS (1902-1903). Je ne saurais trop me féliciter d'avoir eu pour maître ce chirurgien aussi prudent que charitable ; je lui dois beaucoup pour ses leçons et ses affectueuses critiques, pour les preuves de bienveillance qu'il n'a cessé de me témoigner.

Dans ma première année d'externat (1903-1904) le professeur LAMBOUYZ m'a appris à aimer et à comprendre la médecine, il m'a initié à la pathologie générale. Dans ses Cliniques, ses causeries au lit du malade et nos lectures d'observations, il m'a montré que le médecin devait tout connaître, que son rôle ne s'arrêtait pas à soulager le malade, qu'il devait surtout prévenir la maladie. En même temps qu'un maître incomparable, il fut pour moi en toutes circonstances, le soutien le plus dévoué et le plus sûr. C'est dans son service à ses côtés que j'ai connu LÉON BERNARD, JOSUÉ, MARCEL LABBÉ, LORTAT JACOB, LAIGNEL-LAVASTINE qui m'ont traité plus en ami qu'en élève. C'est de là que date mon attachement pour Léon Bernard qui fut un conseiller et un collaborateur précieux et m'honore d'une bienveillante amitié.

Ma première année d'internat (1904-1905) a été partagée entre le Dr TRIBOULET qui m'a donné l'exemple d'une activité inlassable prête à soulager toutes les infortunes, et entre le Dr TROISIER près de qui j'ai retrouvé la simplicité d'une affection paternelle.

Je n'oublierai jamais ma deuxième année d'internat (1905-1906) à Saint-Louis chez le Dr DE BEURMANN. Il m'y a constamment soutenu. Depuis il n'a cessé de m'offrir son temps et sa précieuse collaboration dans l'étude si captivante de sporotrichoses. Le charme des longues heures passées près de lui au milieu des siens, non moins que sa constante affection, laissent dans ma pensée et dans mon cœur une trace ineffaçable. A Saint-Louis j'ai eu le bonheur de devenir l'élève de SABOURAUD mon maître en mycologie et de DOMINICI l'ami et le maître incomparable en histologie pathologique

dont les leçons et les causeries me restent inoubliables. C'est cette même année que M. DARIER a bien voulu commencer à me donner les conseils dont je lui suis si reconnaissant.

Dans ma troisième année d'internat (1906-1907), j'ai trouvé en M. VIDAL le clinicien et le biologiste dont on s'honore pour toujours d'avoir été l'élève. Dans le travail constant au lit du malade et au laboratoire je n'ai eu près de maître si dévoué pour ses élèves que profit et que joie; il m'a initié à la méthode expérimentale me donnant l'exemple d'un esprit critique et d'une intuition qui ont toujours fait ma profonde admiration.

Ma quatrième année d'internat (1907-1908) a été divisée entre le professeur RAYMOND et mon premier maître le professeur LANDOUZY. Au professeur RAYMOND et au Dr CLAUDE je dois d'excellentes leçons. Près du professeur LANDOUZY qui me faisait le très grand honneur de me laisser revenir près de lui, j'ai retrouvé l'affectueuse direction qu'il n'avait cessé de me prodiguer depuis cinq ans, mais j'avais la joie de la goûter mieux et d'en sentir plus profondément le prix.

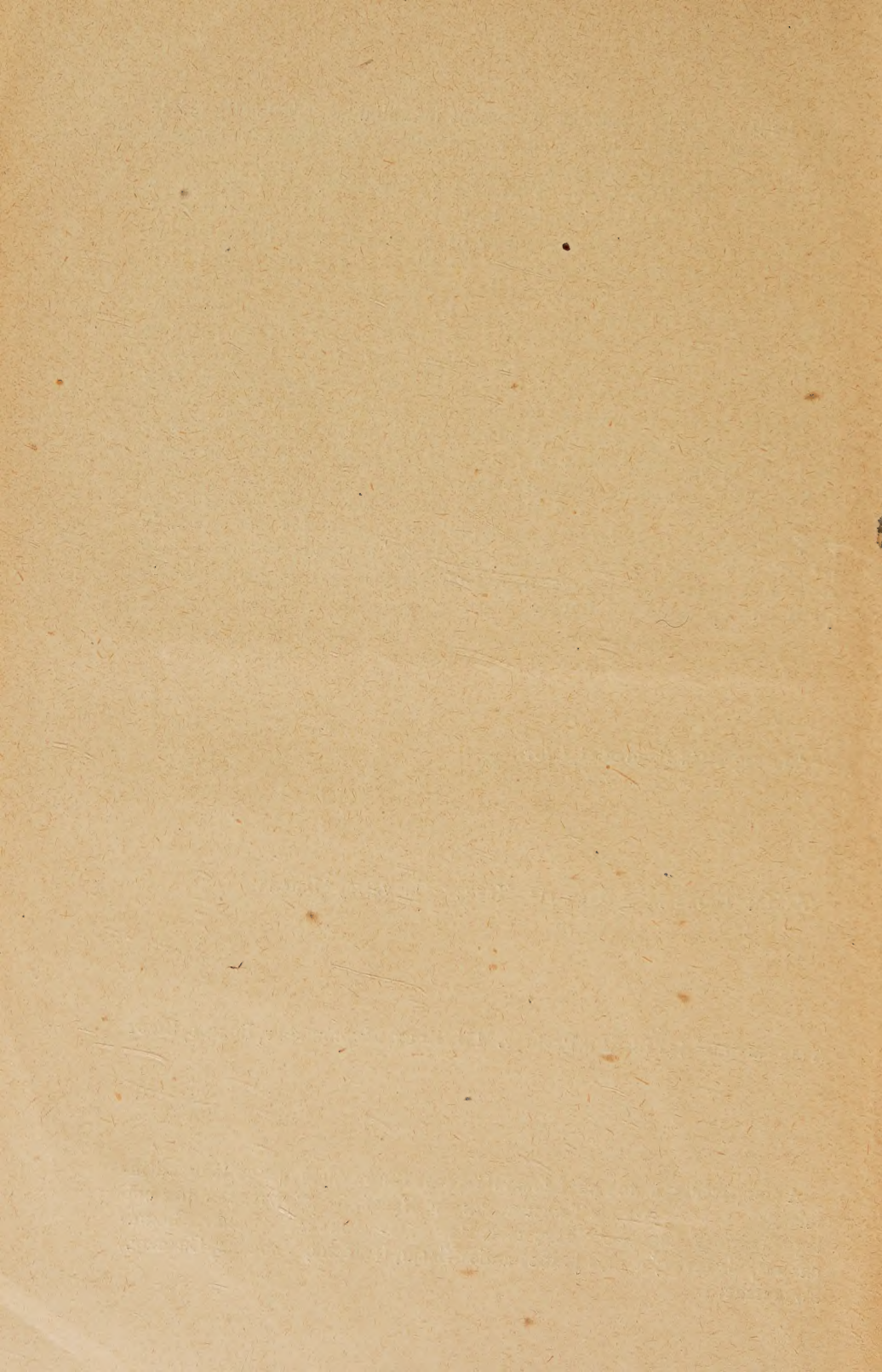
Les professeurs BRISSAUD et MARIE en me permettant de partager ma cinquième année (1908-1909, médaille d'or) ont comblé mes vœux. Je les prie d'accepter le faible témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon respectueux attachement pour les marques de bienveillance qu'ils ont déjà voulu me donner.

Aux regrettés BERGER et LYOT.

A MM. DUJARIER et BARBARIN, HERBET, CHEVRIER, MILIAN

A mes maîtres de l'Institut Pasteur. MM. ROUX, METCHNIKOFF, BORREL, BINOT

A mes parents; à mon chef de conférences CHEVASSU; à mes collègues d'internat, à mes vieux amis TROISIER, PINARD, BRULÉ, RABINOWITCH; à mes collègues directs PHILIBERT, FRANÇOIS et RENDU, GY, ABRAMI et CLUNET, GRAND-CHAMPS, CARAVEN; à mes jeunes amis: SALIN, LAROCHE, VAUCHER, CHABROL, FOURRIÈRE.



INTRODUCTION

Cette thèse comprend deux parties. — I. TUBERCULOSES ATYPIQUES en général. — II. TUBERCULOSES ATYPIQUES HISTOLOGIQUEMENT OU BACILLOSES NON-FOLLICULAIRES en particulier.

On sait combien la conception de la tuberculose a évolué au cours du siècle dernier. Avec les travaux de Laënnec, le domaine des phtisies tracé d'une manière si vague par les anciens, se limite : désormais l'histoire du tubercule enferme celle de la maladie qui lui emprunte son nom. Un type est créé de la tuberculose : maladie cliniquement toujours grave à tendance destructive, caractérisée anatomiquement par les tubercules et les granulations, histologiquement par le follicule. A la suite des discussions, qui remplirent tout le XIX^e siècle, sur la nature des lésions de la phtisie, l'accord sembla définitivement établi vers 1880 par les travaux de Grancher et Thaon, Malassez, Hanot, qui mirent en évidence la genèse et la variété histologique des tubercules : le tubercule de Laënnec constitué par l'agglomération de follicules tuberculeux fut considéré comme la lésion caractéristique de la tuberculose et, comme l'expression anatomique exclusive des réactions des tissus au bacille de Koch.

C'est le dogme de la spécificité du follicule. Le follicule est la seule lésion tuberculeuse que les classiques connaissent, il est pour eux le critérium auquel on reconnaît qu'une lésion est ou n'est pas tuberculeuse : d'après eux toute lésion qui possède le follicule est tuberculeuse, toute lésion dépourvue de follicule n'est pas tuberculeuse. Cette doctrine classique est celle de tous les traités avant 1900.

Mais la démonstration de la virulence des produits tuberculeux par Villemin, qui complète la découverte du bacille par Koch, vient montrer qu'il faut chercher ailleurs que dans une lésion la caractéristique de la tuberculose : le germe tuberculeux de Villemin et de Koch, cause réelle de la maladie, en est la condition nécessaire et suffisante. Aussi reconnaît-on avec Landouzy, dès 1880, l'inexactitude partielle de la doctrine classique et l'erreur de la spécificité du follicule. On distingue avec lui des tuberculeux qui ne sont pas des phtisiques (tuberculosés que l'on appelle *atypiques cliniquement* parce qu'elles diffèrent du type symptomatique : phtisie). On découvre des folliculaires qui ne sont pas des tuberculeux (tuberculosés que l'on dénomme *atypiques anatomiquement*

parce qu'à l'autopsie elle diffèrent des deux types anatomiques de Laënnec que l'on ne retrouve pas). On reconnaît des bacillaires, malades qui ne sont porteurs ni de tubercules, ni de follicules (bacilloses que l'on peut dire *atypiques histologiquement* puisqu'elles diffèrent du type histologique : le follicule. — Ce sont ces lésions que plus tard on appellera avec Léon Bernard et Salomon bacilloses non-folliculaires parce qu'elles sont dépourvues de follicules).

Le champ de la maladie s'étend sur le terrain clinique comme sur le terrain anatomo-pathologique hors des frontières que lui avait marquées la description du tubercule nodulaire. La spécificité du follicule est définitivement ruinée puisque l'on connaît des bacilloses sans follicules et des follicules sans bacilliose. On admet enfin que le bacille de Koch crée tantôt des follicules, tantôt des réactions non-folliculaires. On aboutit à la définition pathogénique de la bacilliose de Koch, maladie caractérisée par son agent causal le germe tuberculeux, toxi-infection aux expressions cliniques polymorphes, aux réactions anatomiques multiples.

C'est cette conception féconde, issue des travaux de notre maître le professeur L. Landouzy qui est celle de l'heure présente. Le premier exemple, celui qui fit la lumière, a été la pleurésie dite « a frigore, essentielle, inflammatoire... » tuberculose localisée, alors atypique cliniquement, puisqu'elle était curable, atypique anatomiquement puisque la granulation faisait souvent défaut à l'autopsie, parfois même atypique histologiquement puisque, par exception, le follicule peut manquer.

PREMIÈRE PARTIE

TUBERCULOSES ATYPIQUES

(ÉTUDE RÉSUMÉE DES TUBERCULOSES TYPIQUES ET ATYPIQUES
CLINIQUEMENT, ANATOMIQUEMENT, HISTOLOGIQUEMENT).

Un type (du grec τύπος « empreinte qui sert à faire d'autres empreintes » LITTRÉ) est l'ensemble des caractères distinctifs d'un groupe. Une chose est typique lorsqu'elle possède les caractères du type; une chose est atypique lorsqu'elle ne possède pas les caractères du type. Ainsi se définissent et s'opposent les termes : type et atypie, typiques et atypiques.

La notion de type est en médecine une notion générale. La création de types est une tendance naturelle de l'esprit qui explore des faits encore inconnus. Dès que l'on est parvenu à démêler quelques signes distinctifs permettant de reconnaître une catégorie de faits toujours semblables, on groupe ces signes pour en faire un type. Le type que l'on crée est, suivant la méthode employée, tantôt un ensemble symptomatique, tantôt une lésion anatomique, tantôt une formule histologique, tantôt un caractère bactériologique. Avant la pratique des autopsies, les types ne pouvaient être que cliniques; avant le microscope les types étaient soit cliniques, soit anatomiques; avant l'ère pastorienne les types n'étaient que cliniques, anatomiques ou histologiques. La notion de type est par conséquent variable suivant les méthodes, c'est-à-dire suivant les époques et suivant les auteurs; la multiplicité et la variété des types pour définir un même ordre de faits ne doit donc pas étonner.

Jusque-là la notion de type a servi à classer et reconnaître les faits, ses services sont indéniables.

Mais presque fatalement — l'histoire le montre — la notion de type devient exclusive; le type, qu'il soit clinique, anatomique, histologique, sert à définir la maladie. On définit une maladie non par sa cause mais par une ou deux de ses manifestations anatomo-cliniques, cette manifestation qui n'est qu'une des multiples expressions de la maladie définit la maladie tout entière. Partant de cette définition, les auteurs n'admettent comme appartenant à la maladie que les réactions qui reproduisent

leur type et ils rejettent hors de la maladie tout ce qui est contraire à leur type préconçu. Cette erreur qui fut celle de tant d'années, est facile à expliquer à une époque où la confusion règne entre les maladies et les affections, où négligeant les recherches étiologiques on s'attache surtout à l'étude des manifestations cliniques et anatomiques. L'erreur est excusable quand on songe aux longs efforts qu'il a fallu pour démêler les faits obscurs ; dès qu'ils furent parvenus à créer un type qui apportait une grande lumière et sans lequel ils retombaient dans l'obscurité, les anciens auteurs s'attachèrent à ce type et méconnurent les faits contraires au type. La notion de type exclusif devint fatalement la source d'erreurs puisqu'on méconnut tous les faits appartenant au même groupe et contraires au type.

Mais sous la poussée des observations un moment vient où l'on s'aperçoit que le type clinique, anatomique, histologique ne représente qu'une des manifestations de la maladie, on reconnaît qu'il existe à côté des manifestations typiques, des manifestations atypiques. Dans une première période on a créé des types et on les a crus exclusifs, dans une seconde on détruit ces types exclusifs. En même temps on s'aperçoit que d'autres maladies que la maladie étudiée créent le ou les types que l'on avait cru appartenir exclusivement à une seule maladie. Ces deux sortes de découvertes : manifestations de la maladie contraires au type, type créé par d'autres maladies, finissent de ruiner la notion de type exclusif servant à définir la maladie.

C'est là une période de lutte, peu à peu on s'habitue à l'idée nouvelle, on cesse alors d'opposer les manifestations typiques et atypiques, on les réunit au contraire en insistant sur les formes de transition qui font passer insensiblement des unes aux autres. On définit la maladie par sa cause en lui reconnaissant des manifestations cliniques, anatomiques, histologiques multiples et différentes ; la notion de type et d'atypie disparaît pour faire place à une classification plus nosographique.

Cette notion de type et d'atypie se retrouve dans l'histoire de mainte maladie : diphtérie, fièvre typhoïde ; mais dans aucune, elle n'a eu autant d'importance que dans la tuberculose.

*
*
*

HISTOIRE DE LA NOTION DE TYPE ET D'ATYPIE EN TUBERCULOSE

La notion de type exclusif a dominé toute l'histoire de la tuberculose. Maintes fois dans ses Cliniques le professeur Landouzy nous a retracé l'histoire vivante de ces types d'abord symptomatique avec Hippocrate, puis anatomique avec Laënnec, enfin histologique avec Lebert, Cornil, Koester, Schüppel, Grancher et Thaon ; il nous montrait que « de tout temps on avait voulu réduire la tuberculose à certains types » et

que suivant les auteurs et les époques ces types avaient varié mais que toujours ces types avaient servi à une définition étroite de la tuberculose, définition symptomatique ou phtisie, définition anatomique ou tuberculose. Puis, prenant pour exemple l'histoire de la pleurésie, il nous démontrait qu'à côté de ces tuberculoses typiques il existait des tuberculoses différant du type, il nous en donnait les preuves, illustrant cette démonstration d'exemples pris dans le service ou tirés de sa longue pratique : pleurésie, typhobacillose, sciatique, asthme, emphysème, chlorose, néphrites, etc... Il nous expliquait que la longue confusion des anciens provenait d'une faute de définition, que définir une maladie par une seule de ses manifestations c'était aller fatalement à l'erreur, puisqu'on négligeait toutes les autres manifestations de la maladie contraires au type qui servait de définition, qu'au contraire la clarté était venue dans l'histoire de la tuberculose du jour où l'on avait défini la tuberculose par sa cause.

On peut donc scinder en deux grandes phases l'histoire nosographique de la tuberculose : dans la **première** les auteurs débrouillent les faits, créent des types, d'abord un type symptomatique puis un type anatomique, enfin un type histologique, ils croient à la spécificité de ces types ; ce type exclusif leur sert à établir une définition, variable suivant les auteurs, tantôt symptomatique, tantôt anatomique.

Dans la **deuxième phase** on découvre des tuberculoses contraires aux types exclusifs admis, on détruit la spécificité des types exclusifs, on change la définition de la maladie, on ne la définit plus par une de ses manifestations mais par sa cause : le bacille ; on arrive à la conception exacte de la bacillose : toxi-infection une dans son essence, polymorphe dans ses manifestations (1).

PREMIÈRE PHASE : Individualisation de types exclusifs ; recherche de la spécificité symptomatique, anatomique, histologique. Définition de la tuberculose par une de ses manifestations : la définition classique de la tuberculose par le follicule. — Rien de plus obscur que les opinions anciennes sur ce qu'on va appeler avec Laënnec la tuberculose.

« Au sortir de la longue nuit du Moyen âge, les ^{xvi}^e, ^{xvii}^e et ^{xviii}^e siècles, avec Félix Plater, Carolus-Benedictus, Théophile Bonnet, Fr. Hoffmann, Lieutaud, Stark, Sylvius, Richard Morton (mort en 1698), Raulin, Frank, Sauvages, Baillie, anatomo-cliniciens, voient commencer à se nouer les liens qui unissent la phtisie à certaines lésions pulmonaires. C'est l'heure où Morton compte quatorze, et Sauvages vingt espèces de

C'est d'après les Cliniques de mon Maître que cette histoire est résumée. Les citations sont empruntées à ses Leçons cliniques inédites et au magistral chapitre d'Histoire de la tuberculose qu'il a tracé dans une Lecture au congrès de Washington le 30 septembre 1908 : **Cent ans de phtisiologie, 1808-1908.**

phthisies; c'est l'heure où, en dépit de leur siège, de leur couleur, de leur isolement ou de leur expansion, de leur aspect suppuré, consistant en liquide, de leur aspect tuberculeux ou infiltré, de leur apparence kystique ou mélanique, les lésions pulmonaires sont, en bloc, rendues responsables de la consommation hippocratique. C'est l'heure où l'on dispute (par vaines déductions de faits anatomiques grossièrement observés) sur la nature intime, et de la phthisie par inflammations suppurées, et de la phthisie par tubercules : inflammations et tubercules accaparant ensemble ou séparément l'attention des rares curieux qui, par l'ouverture des corps, cherchent à éclairer la médecine » (Landouzy).

Les formes cliniques de la tuberculose sont confondues avec d'autres cachexies. Bayle mélange la phthisie tuberculeuse et la phthisie cancéreuse, ou au contraire les formes anatomiques de la tuberculose sont individualisées en entités distinctes : Bayle sépare la phthisie tuberculeuse, la phthisie granuleuse, la phthisie ulcéreuse... Dans tant de confusion clinique et anatomique il serait oiseux de différencier les types alors admis et d'énumérer les définitions basées sur ces types. *Un seul de ces types doit nous retenir parce qu'il était exact, c'est le type symptomatologique fondé par HIPPOCRATE, le type tabès phthisie ou consommation.*

Dans les livres hippocratiques on retrouve minutieusement tracé le tableau de la tuberculose pulmonaire broncho-pneumonique ulcéreuse chronique à la troisième période. « Les anciens, d'Hippocrate, de Celse, d'Arétée, d'Alexandre de Tralles, de Paul d'Egine, au moyen âge, avaient excellé dans les portraits qu'ils ont tracés du phthisique, comme dans la peinture qu'ils nous ont laissée de l'habitus du tuberculeux, de son facies; de ses pommettes saillantes et empourprées, de ses yeux caves, transparents et brillants; de ses sueurs profuses, de sa toux prolongée et de ses crachements de sang « succédant à l'ulcération des poumons. » La consommation était la caractéristique de cet état; aussi Hippocrate appelle-t-il la maladie qui le provoque : *φθισις* ou consommation. Ce fut le premier type exact de la tuberculose, type entièrement symptomatique, car Hippocrate ne possédait que la méthode clinique, il ne faisait que « regarder » et « inspecter » ses malades, sa description était avant tout « extérieure », il ignorait tout de l'anatomie pathologique, il savait seulement que le siège de la maladie est dans le poumon.

Partant de ce type symptomatique, la définition de la maladie fut clinique : la tuberculose fut définie : une maladie presque constamment mortelle, toujours très grave, caractérisée par la phthisie ou consommation. Par cette tendance à l'exclusivisme que l'on va retrouver à chaque période, cette forme de la tuberculose qui n'est que l'une de ses nombreuses manifestations cliniques va définir toute la tuberculose. La maladie prend le nom de ce premier type : phthisie tuberculeuse.

La description hippocratique était excellente, l'erreur fut de croire qu'elle était la seule manifestation de la maladie et qu'elle pouvait la définir. Partant de cette définition inexacte, toutes les tuberculoses non ulcéreuses, les tuberculoses curables, les tuberculoses locales, etc..., resteront méconnues pendant de longues années.

« Cette première période que Landouzy appelle histoire ancienne de la

tuberculose, « que l'on peut appeler symptomatique ou hippocratique du nom du vieillard de Chos va durer jusqu'au début du xix^e siècle ». Pendant vingt-quatre siècles on vit sur la description hippocratique. Seules les autopsies de Morton, de Bayle, viennent la compléter en montrant que le tableau clinique de la consommation correspond à des lésions destructives ulcéreuses des poumons.

En dehors du type hippocratique tout est confusion, « le xviii^e siècle s'achève sans que la lumière soit faite sur l'anatomie pathologique de la phtisie ; on continue à disputer plus qu'à regarder », il faut arriver à Laënnec pour trouver des faits nouveaux et une grande clarté. Avec Laënnec commence la période que l'illustre Virchow a qualifiée « die interessanteste Entwicklungszeit der Franzoesischen Medicin ». C'est la deuxième période de l'histoire de la tuberculose, « ou histoire moderne, car ils sont bien modernes ceux que nos pères ont connus. Autant jusque-là le concept de la tuberculose avait été symptomatique, autant on va chercher à pénétrer dans la profondeur des lésions. »

LAËNNEC définit les *deux types anatomiques* de la tuberculose : **tubercule nodulaire et infiltration tuberculeuse** « description si parfaite que contre son exactitude ne sauront plus tard prévaloir les études histologiques... Il appartiendra à la longue patience, au génie de Laënnec, de réaliser la synthèse anatomo-clinique de la phtisie pulmonaire, et d'en finir avec les récentes distinctions établies par Bayle entre la phtisie granuleuse et la phtisie tuberculeuse : la première, phtisie granuleuse, dont les granulations transparentes, luisantes, d'apparence cartilagineuse ne deviennent jamais opaques et ne fondent jamais ; la seconde, phtisie tuberculeuse, faite de tubercules, enkystés ou non, miliaires, crus, ramollis ou ulcérés, ces derniers correspondant aux tubercules scrofuleux des phtisiologues du xviii^e siècle. Laënnec n'apercevant, dans la diversité de formes des phtisies tuberculeuse et granuleuse, que des différences d'évolution, et non de nature, atteste n'y voir qu'une même espèce morbide. Il proclame l'unité de la phtisie pulmonaire, bien que celle-ci revête des aspects aussi dissemblables que les corpuscules isolés (tubercules, miliaires, crus, granulations tuberculeuses et tubercules enkystés) aussi dissemblables que les infiltrations tuberculeuse grise et tuberculeuse jaune. Pour Laënnec, toutes les lésions de la phtisie sont univoques et originales dans leur essence, une substance unique les constituant, à savoir : la matière tuberculeuse, d'abord grise et semi-transparente ; ensuite jaune et opaque. Pour Laënnec, il n'existe qu'une seule phtisie : la phtisie tuberculeuse ; « la matière tuberculeuse peut se développer, dit-il, dans les poumons et dans les autres organes sous deux formes principales : celle de corps isolés (granulation, tubercule miliaire, tubercule cru, tubercule caséeux, ulcéreux ou caverne) et d'infiltration. » Ce texte célèbre proclamait l'unité de la phtisie tuberculeuse et individualisait les *deux types anatomiques* principaux de la tuberculose.

Avec Laënnec la définition de la maladie devient donc anatomique ; on définit la tuberculose par deux séries de lésions, d'une part la granulation ou tubercule miliaire qui devient tubercule cru, et aboutit à la ca-

séification ou à la sclérose, d'autre part l'infiltration grise qui devient l'infiltration caséuse. Malheureusement, partant toujours de la même tendance exclusive à définir la maladie par ses manifestations cliniques ou anatomiques, ces deux types anatomiques qui ne sont que deux des multiples formes de la bacilliose allaient servir à définir toute la maladie.

L'œuvre d'Hippocrate est complétée par les travaux anatomiques de Laënnec et de Bayle qui montrent qu'à la phtisie d'Hippocrate correspond une lésion ulcéreuse destructive résultant de la fonte caséuse des tubercules. La première définition hippocratique n'est donc pas changée, elle se complète : la tuberculose reste cliniquement une maladie grave caractérisée par la consommation, on ajoute : caractérisée anatomiquement par des lésions destructives et ulcéreuses. La dénomination de symptomatique qu'elle était avec Hippocrate devient anatomique avec Laënnec ; on croyait que les deux types nodule et infiltration résumaient toute la maladie, la lésion commune à ces deux types étant pour Laënnec le tubercule qui restait isolé dans le premier type, qui était congloméré dans le second type ; la maladie prit donc le nom de cette lésion typique le « tubercule » : ce fut la tuberculose.

Cette deuxième période peut être appelée **anatomopathologique** (1) et si la première période mérite de porter le nom d'Hippocrate, à cette seconde périodes'attache celui de Laënnec qui « illumina d'un coup toute la phtisiologie. »

Après Laënnec et jusque vers 1876-1880 ce ne sont que vaines et stériles discussions anatomiques.

Broussais « s'entête à prendre l'inflammation effet réactionnel des maladies, pour leur cause » — Reinhardt et Virchow prétendent « démontrer que les granulations miliaires, les tubercules et inflammations caséifiées, si disparates dans leur aspect ne peuvent pas ne pas l'être également dans leur nature ». Reinhardt puis Virchow, entraînant toute l'école allemande et une partie de l'école française, accumulent erreur sur erreur. Virchow n'admet qu'un type de lésions tuberculeuses : « le seul tubercule est la granulation grise. Le vrai tubercule n'a rien à faire avec l'inflammation, les infiltrations tuberculeuses de Laënnec ne sont que des inflammations catarrhales aboutissant à la caséification... Tout ce qui se produit dans le cours de la tuberculose et qui n'a pas la forme d'un nodule est suivant moi un produit inflammatoire et n'a aucun rapport direct avec la tuberculose (Virchow). » En raison de ce type exclusif il nie que la pneumonie caéuse de Laënnec soit de la tuberculose, il la rejette dans les « inflammations ». Toujours en vertu de la conception d'un type exclusif, Virchow et ses élèves, Schotellius, font de la pommelière (tuberculose bovine des

1. Dans l'histoire générale de la tuberculose cette période doit être appelée « anatomopathologique et diagnostique », car, dit Landouzy, « non content d'en tracer de saisissantes et, impeccables descriptions nécropsiques, Laënnec, par l'invention de l'auscultation dépistant la germination et l'infiltration des tubercules donne au diagnostic et à la prognose de la phtisie une précocité et une précision telles que, au dire ironique de Broussais : l'inventeur de la stéthoscopie prétend à trancher du devin. »

séreuses) non une tuberculose mais un « lymphosarcome ». — Partant d'un type contraire mais toujours exclusif, Empis fait de la granulie une maladie spéciale non tuberculeuse, parce qu'il n'admet comme type de la tuberculose que le tubercule caséeux et l'infiltration de Laënnec. La plus grande confusion règne et c'est l'heure où Niemeyer peut, sans faire crier au paradoxe, prononcer sa fameuse phrase : « Le plus grand danger qui menace un phtisique c'est de devenir un tuberculeux ! »

Toutes ces erreurs, on ne saurait trop le répéter, sont dues à l'exclusivisme des types. Les types de tuberculose sont différents pour chaque école ; mais toujours pour chaque auteur, le type qu'il a choisi définit toute la tuberculose et en dehors de lui il n'y a pas de tuberculose possible ! On voit à quelles erreurs entraînait la notion de type exclusif.

Cette période anatomique se continue par la **période histologique**, le microscope cherche à compléter les études d'anatomie macroscopique, les seules que Laënnec avait pu faire : on cherche un type microscopique qui éclaire les types macroscopiques de Laënnec. Lebert croit l'avoir trouvé dans son fameux corpuscule (1849). Il avait été précédé des essais de Addison et de Vogel. En 1844 Addison décrivait des corpuscules granuleux qui se résolvent en fins granules et qu'il regarde comme des leucocytes émigrés (on sait qu'il avait entrevu la diapédèse chez la grenouille). J. Vogel en 1845 dans son *Anatomie pathologique* reconnaissait dans le tubercule dissocié « des cellules avec ou sans noyaux, de petits granules gras ou albuminoïdes, le tout plongé dans une matière amorphe ressemblant à de la fibrine ». Lebert en 1849, dans son *Traité pratique des maladies scrofuleuses et tuberculeuses*, décrit le corpuscule tuberculeux « qui n'est, dit Pilliet, qu'une des cellules en dégénération vitro-graisseuse du follicule ». Il le montre « peu granuleux, irrégulier de forme, à bords anguleux ». Par là il donne une base histologique à la matière tuberculeuse de Laënnec. Cette description dont on s'est tant moqué est d'une merveilleuse exactitude, le *corpuscule de Lebert est la cellule épithélioïde*, c'est la vraie caractéristique histologique du follicule.

Peu à peu avec Langhans 1868, Kæster 1869, Buhl et Schuppel 1872-1873, Rindfleisch 1877, et surtout Grancher et Thaon 1873-1878, on démêle une formule histologique typique de la tuberculose : le follicule tuberculeux, et ce type histologique sert à refaire l'unité de Laënnec. « Les thèses de deux jeunes anatomo-cliniciens, Grancher et Thaon, démontrent que la granulation tuberculeuse et la pneumonie caséeuse, ayant même structure histologique, il s'agit, en dépit des variétés d'aspect, d'une identité d'origine. Les opinions unicistes de Thaon et de Grancher, s'élevant contre la théorie dualiste de Virchow, sont confirmées, puis acceptées partout : en Angleterre, par Wilson-Fox ; en Allemagne, par Rindfleisch ; chez nous, par Cornil et Ranvier, par Malassez, par Cornil, Hérard et Hanot, etc. Partout désormais, on tombe d'accord sur la constitution du tubercule élémentaire, du follicule tuberculeux, dont Kæster fournit une description devenue classique. Étudié sous le microscope, le tubercule élémentaire apparaît formé de deux zones concentriques autour d'un noyau central : la zone externe texturée par du tissu embryonnaire ;

la zone interne formée de cellules épithélioïdes : le noyau central, constitué par une ou plusieurs cellules géantes. La caractéristique et l'originalité du tubercule élémentaire s'affirment et se reconnaissent dans la constante ordination de ses parties constituantes. Le follicule est retrouvé tel partout : dans la granulation tuberculeuse (de Bayle, de Laënnec, de Virchow, d'Empis) ; dans l'infiltration grise ou jaune ; comme dans la pneumonie caséeuse » (Landouzy).

Charcot impose le follicule dans la définition de la tuberculose : définition étroite si l'on réduit le follicule au follicule complet à cellule géante centrale, à zone moyenne épithélioïde, à zone périphérique lymphoïde, — définition encore bien restreinte si l'on y ajoute les follicules incomplets sans cellules géantes, caractérisés uniquement par l'amas épithélioïde central — définition plus large si avec Grancher et Thaon, avec Hanot, on donne comme formule d'un « foyer tuberculeux si étendu qu'il soit, les deux caractères fixes : une zone caséeuse centrale et une zone embryonnaire périphérique qui se transforme en cellules épithélioïdes ». « Dès lors, dit Pilliet, ce qu'il y a de spécifique dans la lésion, ce n'est plus la présence de telle cellule ni l'arrangement des éléments, c'est leur mode de dégénérescence d'abord vitreuse, puis caséeuse, c'est ensuite l'évolution nodulaire de cette dégénérescence et son enkystement par les cellules embryonnaires. C'est dans l'étude d'un processus de pathologie générale qu'on cherche la spécificité. » Admettre avec nous que la caractéristique du follicule est l'épithélioïdisation nodulaire n'est-ce pas revenir au corpuscule de Lebert qui n'est autre que la cellule épithélioïde ?

En 1880 le triomphe de l'école anatomique française est complet, c'en est fini des querelles interminables de Broussais et de Virchow. La description de Laënnec, de ses deux types anatomiques et de l'unité de la phthisie a résisté à toutes les luttes, elle a été rénovée par le microscope de Hérard, Cornil et Hanot, de Malassez, de Ranvier, de Grancher et de Thaon. Elle a reçu de Villemin et de Koch son entière confirmation. Ainsi était créé un *type* histologique de la tuberculose : le *follicule*, qui est plutôt une formule car il comprend diverses variétés.

La description était exacte. Le seul tort fut de croire que ces deux types anatomiques de Laënnec ou le follicule élémentaire qui les réunissait, étaient les seuls types de la maladie, car, toujours par le même exclusivisme et la même faute de définition, ces lésions qui ne sont que deux des aspects des manifestations anatomiques de la bacillose, ce follicule qui n'est qu'une des multiples réactions des tissus au bacille de Koch, servirent à définir la maladie. Erreur grosse de conséquences : car cette définition rejetait hors de la maladie toutes les bacilloses non-folliculaires !

Cette période mérite d'être appelée **période de la recherche de la spécificité histologique**, elle est marquée par le triomphe de la spécificité du follicule tuberculeux. A cette période resteront attachés les noms de Lebert, Langhans, Hérard et Cornil, Ranvier, Malassez, Kœster, Schuppel et surtout Thaon, Grancher, Hanot.

Pendant que l'on s'éternise sur d'obscurcs discussions anatomiques et histologiques, VILLEMIN, communique à l'Académie de médecine de 1865

à 1869 toute une série d'études expérimentales démontrant la virulence, la spécificité et la transmissibilité de la tuberculose, découverte capitale dans l'histoire de la tuberculose. « Il prend des crachats, des tubercules, des infiltrations de pneumonie caséuse, il les inocule aux animaux et il démontre que les animaux deviennent tuberculeux. La tuberculose devient donc une maladie inoculable, donc virulente, donc contagieuse, donc spécifique... » A l'idée d'inflammation qui régnait en maître, Villemin oppose la notion de virulence spécifique de la tuberculose ; il conclut : « La tuberculose est une affection spécifique ; la cause réside dans un agent inoculable » ; il chercha sans le trouver ce « germe subtil ». Koch annonce en mai 1882, qu'il est parvenu à l'isoler, à le colorer, à le cultiver. De la découverte de Villemin découlent la période prophylactique et la lutte anti-tuberculeuse menée par Brouardel et par Landouzy, par Grancher. De la découverte de Koch, dérivent tous les travaux bactériologiques modernes et la période thérapeutique avec les essais débutants de Koch, Richet, Marigliano, Behring, Calmette, Lan-nelongue, Achard et Gaillard. La découverte de Villemin complétée par Koch apparaît la plus importante de tout le siècle dernier en matière de tuberculose ; elle marque la *quatrième* période de l'histoire de la tuberculose, période que l'on peut appeler **étiologique et pathogénique** et à laquelle resteront attachés à jamais les noms de Villemin et de Koch.

Grâce à Villemin et à Koch on va pouvoir enfin arriver à une conception exacte de la tuberculose. Villemin donne la méthode de l'inoculation et Koch celle de la recherche du bacille pour reconnaître si une affection est tuberculeuse. On ne va plus définir la tuberculose par un type clinique, par deux types anatomiques ou par un type histologique, la définition va pouvoir être étiologique et pathogénique : on définira bientôt la maladie par sa cause : le bacille, et avec Landouzy on va bientôt l'appeler bacillose.

Malheureusement ces découvertes ne soulèvent qu'incrédulité. Villemin est plus attaqué que ne l'avait été Laënnec et l'on voit jusqu'en 1884 la virulence mise en doute même par Hanot. On ne fait qu'adapter ces découvertes nouvelles au cadre étroit anatomique que l'on s'est fait de la tuberculose, au lieu de rénover la tuberculose avec elles. *L'ancienne définition de la tuberculose se complète mais ne change pas, elle reste exclusive* : cliniquement la tuberculose est une maladie toujours grave, consomptive, très rarement curable (définition Hippocratique) ; anatomiquement, le syndrome phthisique a pour substratum le tubercule ou l'infiltration de Laënnec, lésions toujours destructives (définition de Laënnec) ; histologiquement toutes ces lésions se réduisent au follicule (définition de Grancher et de Charcot) ; ces produits tuberculeux sont inoculables et virulents (définition de Villemin) ; ils renferment le bacille (définition de Koch). On aboutit ainsi à un type complexe, mélange de tous les types anciens : type hippocratique complété par les deux types de Laënnec, unifié par le type histologique du follicule, éclairé par les découvertes de Villemin et de Koch.

Telle est la **définition classique de la tuberculose** vers 1880-1884, définition qui va régner jusqu'à nos jours.

Cette définition apportait une grande clarté puisqu'elle nous dégageait de la confusion de Broussais, de Niemeyer et de Virchow puisqu'elle rénove l'unité de Laënnec et individualise toute une partie de la tuberculose. On comprend l'attachement de tous ces chercheurs au type qui leur avait enfin apporté la clarté. « Les déjà vieux d'entre nous, dit Landouzy, se souviennent de ce triomphe car ils avaient vécu dans le chaos des dualistes. » Cette définition était la merveilleuse description d'une partie de la tuberculose, mais d'une partie seulement, l'erreur fut de croire qu'elle s'appliquait à toute la tuberculose ; en effet, malgré ces progrès on en restait toujours à un type exclusif de tuberculose : on n'admettait parmi les affections tuberculeuses, cliniquement, que les syndromes consomptifs (à peine commence-t-on à faire une restriction pour les tuberculoses locales), histologiquement on n'admettait que les lésions folliculaires, on continuait de rejeter hors de la tuberculose toute lésion qui ne possède pas le follicule. La spécificité anatomique triomphe ; on croit être arrivé enfin à la définition définitive de la tuberculose. Or cette définition qu'on croit définitive est inexacte parce qu'elle est exclusive ; la découverte des bacilloles non folliculaires et des follicules tuberculoïdes dues à d'autres agents que le germe tuberculeux, vont bientôt le prouver. Au lendemain même du triomphe de l'école de la spécificité anatomique, l'erreur persiste et il reste toute une série de faits confus, confusion due à la méconnaissance des bacilloles non folliculaires.

En résumé :

Toute cette première phase de l'histoire de la tuberculose est caractérisée par la création de types : symptomatiques, anatomiques, histologiques, différents suivant les époques et suivant les auteurs. De ces types, les uns, reconnus faux, sont éliminés ; les autres, reconnus exacts, sont réunis vers 1880-1884, pour former la définition classique de la tuberculose, on lui adapte les résultats des recherches de Villemin, qu'enfin on veut bien admettre et la toute récente découverte de Koch. Tous ses efforts tendent à créer un type *unique*, complexe de la tuberculose, auquel doit répondre toute lésion tuberculeuse, sans lequel une lésion n'est pas reconnue tuberculeuse. On peut donc résumer cette première phase en disant qu'elle a été la recherche constante d'un type exclusif, clinique ou anatomique de la tuberculose, recherche qui aboutit au dogme de la spécificité du follicule.

DEUXIÈME PHASE : Découverte des tuberculoses différentes du type symptomatique hippocratique : tuberculoses bénignes et curables

frustes et larvées de Landouzy ou tuberculeuses atypiques cliniquement. Découverte de tuberculeuses ne contenant pas le follicule ou tuberculeuses histologiquement atypiques. Découverte des follicules en dehors de la tuberculose : Destruction de la spécificité anatomique en tuberculose. Définition pathogénique de la maladie : la bacilliose de Koch. — En 1880, la confusion persiste parce qu'on n'admet qu'une partie de la tuberculose et parce que l'on nie tout ce qui ne répond au type exclusif de la définition classique basée sur la présence du tuberculome nodulaire dans les tissus. On veut à toute force faire rentrer les lésions démontrées inoculables par Villemin dans le schéma du follicule, telles sont certaines pneumonies caséeuses que Virchow avait raison de dire dépourvues de tubercules microscopiques, aussi les adversaires de Laënnec ne désarment pas, puisqu'ils s'appuient sur des faits exacts : certaines de ces pneumonies en effet n'ont pas, quoi qu'en dise Charcot, la structure du follicule, ou, si le follicule est le critérium de la tuberculose, elles ne sont pas tuberculeuses, et la confusion recommence que l'on croyait finie. Les affirmations des unicistes contiennent donc une part d'erreur, de même que les objections des dualistes une petite part de vérité. On en était arrivé avec la définition anatomique à une impasse dont on ne pouvait plus sortir : si on définissait la tuberculose par le follicule, on négligeait toute une partie de la tuberculose, si on voulait reconnaître tuberculeuse une lésion sans tubercule (l'on y était forcé par la clinique, par les inoculations) on sortait de la définition de la tuberculose et l'on ne comprenait plus.

Il va falloir, pour arriver à la vérité, abandonner la tradition classique, ne plus s'en tenir aux définitions des maladies par l'une seulement de leurs manifestations cliniques ou anatomiques et ne plus s'attacher qu'aux définitions pathogéniques; c'est ce que fit Landouzy. Sans cette conception, on se heurte à une définition exclusive qui rejette des faits exacts, et aux faits qui ne rentrent pas dans la définition. Du jour au contraire où définissant la maladie par sa cause, Landouzy répète qu'elle peut revêtir des formes cliniques, anatomiques et histologiques multiples, les unes typiques, les autres atypiques, tout s'éclaire.

C'est vers 1880, que Landouzy, en clinique surtout, s'est élevé contre l'absolutisme de la définition classique. Il enseigne qu'il existe des affections tuberculeuses différant du type hippocratique, des lésions tuberculeuses qui ne renferment pas de follicules. Prenant la forme impersonnelle, il nous dit dans ses Cliniques : « C'est alors il y a vingt-cinq ans, en France à Paris (je souligne ce mot car les Français semblent l'ignorer) que certains cliniciens et anatomo-pathologistes viennent dire qu'il était des tuberculeux qui réagissaient au bacille de Koch, autrement que les classiques ne l'avaient indiqué, qu'il était des lésions tuberculeuses où cependant manquait le tubercule et même microscopiquement le fol-

licule tuberculeux. L'examen histologique ne saurait reconnaître qu'il s'agit de tuberculose. C'est à ce moment que certains décrivent des tuberculoses qu'ils appellent larvées parce qu'elles prennent le masque d'autres affections, tuberculoses atypiques parce qu'elles sont contraires au type anatomique, tel que viennent de le fixer les derniers travaux de Grancher. »

Landouzy donnait comme premier exemple la pleurésie dite *a frigore*. Cliniquement la pleurésie est atypique puisque, affection curable et passagère, elle est toute différente du type hippocratique d'affection consumptive destructive difficilement curable; anatomiquement et histologiquement la pleurésie est au contraire le plus souvent typique puisque les coupes y décèlent le follicule tuberculeux, mais quelquefois elle est atypique, la granulation manque à l'œil nu, le follicule au microscope et pourtant la preuve de sa nature tuberculeuse est donnée par l'inoculation du liquide pleural que Landouzy réalise le premier à la Charité en 1880. Landouzy donnait un deuxième exemple : la typhobacillose; la typhobacillose est cliniquement atypique puisqu'elle guérit, alors que le type de la tuberculose aiguë la granule tue toujours, elle est larvée puisqu'elle prend le masque de la dothiéntérie; elle est encore atypique anatomiquement puisque l'autopsie la plus minutieuse ne révèle que des lésions congestives et dégénératives diffuses avec seulement d'exceptionnelles granulations, et elle est atypique histologiquement puisque le follicule fait défaut. Il accumule bientôt d'autres exemples: emphysème, asthme, splénopneumonies, arthropathies, névrites, chlorose, dermatoses, néphrites... etc... qui soulevèrent alors tant de discussions et qui maintenant sont admises presque universellement. Landouzy ajoutait encore la très importante notion des hérédo-tuberculoses les unes typiques rarissimes (transmission du germe et présence de tubercules chez le fœtus), les autres atypiques (dystrophie héréditaire).

Dès 1882 il enseignait (23^e leçon de la Charité) que si « autrefois l'idée de tuberculose n'allait guère sans celle de phtisie, aujourd'hui la phtisie n'est considérée que comme un des termes ultimes, contingent de la tuberculose »; en 1886 dans sa première leçon des Cliniques de la Charité il répétait que si « les médecins répugnent à accepter l'idée de localisation tuberculeuse, c'est parce qu'ils n'ont pas dépouillé l'idée ancienne qui faisait d'une tuberculose, avec une quasi-fatalité, une phtisie ». Il est, disait-il, la même année, dans sa septième leçon (à propos des hydarthroses tuberculeuses et arthropathies tuberculeuses qu'il fut un des premiers à signaler) « des tuberculoses invraisemblables ». « L'invraisemblance tient à notre éducation, nous avons peine à dépouiller l'enseignement de l'école qui a fait trop grande la place de la misère physiologique : il faut compter avec la tuberculose des faits » avec les tuberculoses localisées. Il montrait « qu'on pouvait être bacillaire sans être ni phtisique, ni tuberculeux ni folliculaire » et en

effet, cliniquement, ces malades typho-bacillaires, etc... ne sont pas des phtisiques puisque leur maladie est souvent curable, puisqu'ils n'ont rien de la consommation hippocratique; ils sont donc atypiques cliniquement; ce ne sont pas des tuberculeux, puisque l'autopsie ne révèle pas de tubercules, ils sont donc atypiques anatomiquement, ce ne sont pas des folliculaires puisque le microscope ne peut découvrir de follicules, ils sont donc atypiques histologiquement. Mais ce sont des bacillaires, ainsi que le prouvent les inoculations et la recherche du bacille. Il ruinait la spécificité anatomique, il remplaçait la définition anatomique par la définition étiologique : bacillose, maladie toxico-infectieuse définie par sa cause, le germe tuberculeux, maladie aux manifestations anatomo-cliniques polymorphes.

Cette conception, si contraire aux idées régnantes, heurtant de front le dogme de la spécificité du follicule, ne rencontra d'abord qu'incrédulité. Mais peu à peu sous la poussée des observations on fut bien forcé d'accepter cet enseignement. Des travaux confirmatifs paraissent sur les dermatoses (Besnier, Boeck), sur les hépatopathies (Hutinel, Hanot et Gilbert, Lauth), sur les affections du système nerveux (Raymond). Dispersées d'abord, les observations vont se multiplier d'années en années, à propos des déterminations *hépatiques* (Gilbert et ses élèves); *pulmonaires* (Cornil, Thaon, Auclair); *cutanées* (Hallopeau, Darier, Jadassohn, Haury, Leredde, Milian, Pautrier); *endocarditiques* (Lion, Londe et Petit, Leyden, Cornil et Aguesse, Teissier, Ferrand et Rathery, Braillon avec Jousset puis avec Oettinger, Vaquez, Léon Bernard et Salomon...); *rénales* (Jousset, Léon Bernard et Salomon); *articulaires* (Poncet et l'école lyonnaise); *nerveuses* (Schmaus, Oddo et Olmer, Philippe et Cestan, Klippel, Claude, Alquier, Lhermite...); *veineuses* (Lesné et Ravaut)... Léon Bernard et Salomon attachent à ces faits l'excellent nom de bacilloses non folliculaires. Partout on confirme cette conception des bacilloses non folliculaires, dont la pleurésie « a frigore » avait été le point de départ : Les statistiques cliniques, les coexistences à l'autopsie, les transitions histologiques entre les réactions folliculaires et les non folliculaires, les constatations de bacilles, les inoculations positives, les expériences de reproduction sur l'animal viennent affirmer que ces lésions atypiques, bien qu'elles soient dépourvues de follicules, sont pourtant d'origine tuberculeuse. Cette conception entre dans les traités classiques : Landouzy et Labbé l'exposent dans l'article « pleurésie » de la première édition du Brouardel et Gilbert, 1901; Mosny et Léon Bernard lui ont fait une large part dans leur article tuberculose de la deuxième édition du même traité (1905).

Pendant que Landouzy découvrait et individualisait les tuberculoses atypiques, pendant que son enseignement suscitait tant de travaux confirmatifs, des recherches d'un autre ordre venaient encore appuyer sa doctrine et ruiner la spécificité anatomique du tubercule : on rappelait

que les anciens avaient vu et décrit des « tubercules » en dehors de la tuberculose, que Cruveilhier avait insisté sur ces « pseudo-tubercules » et les avaient reproduites expérimentalement. On découvrait que le tubercule, formation macroscopique, que le follicule, élément microscopique, peuvent être reproduits par d'autres maladies que la tuberculose, par exemple par la syphilis, la lèpre... et même par la simple irritation d'un corps étranger (Cornil). Les anciens connaissaient fort bien ces tubercules par corps étrangers. On sait combien ces expériences furent répétées à la suite des découvertes de Villemain et de quelles erreurs elles furent la source. Confondant tubercules dus au bacille et pseudo-tubercules dus à des particules inertes, les adversaires de Villemain niaient que la tuberculose fût une maladie virulente due à un germe spécifique : ne reproduisaient-ils pas la même maladie par l'inoculation de n'importe quel corps inerte ; il fallut que Hippolyte Martin vint montrer l'inoculation en série indéfinie du tubercule pour trancher ce débat. Bien interprétées, ces expériences venaient encore ruiner le dogme de la spécificité anatomique, car quelle confiance accorder à la spécificité d'une lésion que des agents différents peuvent déterminer.

Landouzy, au congrès de Washington, 1908 (septembre-octobre) mesurait ainsi le chemin parcouru :

« Toutes ces idées, toutes ces recherches sont d'hier, et pourtant, dans l'évolution de la phtisiologie, un nouveau mouvement se dessine, dont les premières étapes sont déjà franchies, et qui semble devoir transformer dans nos esprits, avec la physionomie même de la maladie, les idées que nous nous faisons, aussi bien de ses manifestations symptomatiques (tuberculoses aiguës et subaiguës, généralisées et localisées), que de ses déterminations fonctionnelles et organiques. Nous voyons le domaine de la tuberculose, tout en se précisant, s'élargir, autrefois nous ne connaissions guère que les phtisiques ; puis en se fondant dans la conception moderne de la tuberculose, la phtisie hippocratique a singulièrement débordé ses frontières ; l'état, qu'elle définissait, fut reconnu comme l'aboutissement extrême et d'ailleurs inconstant, de la tuberculose ; ainsi apprit-on à reconnaître maints tuberculeux qui n'étaient, ni ne devenaient, des phtisiques.

« Nous allons plus loin aujourd'hui. Naguère, le tubercule paraissait contenir toute l'histoire anatomique de la tuberculose ; le granulome paraissait être le critérium de la tuberculose ; nous savons maintenant que le follicule tuberculeux n'est nullement la seule lésion dont soit responsable le bacille de Koch. Nous savons qu'il existe des maladies bacillaires qui, au sens histo-anatomo-pathologique, ne sont pas des tuberculeux ; soit parce qu'ils ne sont pas encore tuberculomateux soit parce que le bacille engendre chez eux des altérations qui ne sont pas des tubercules. Nous savons reconnaître ces bacillaires sous le

masque de malades qu'on se contentait, hier, de cataloguer pleurétiques, néphrétiques, hépatiques, dermopathiques, rhumatisants chlorotiques, asthmatiques.

« Ainsi, en même temps que se multiplie le polymorphisme de la maladie, s'augmente la valeur spécifique du bacille. C'est lui qui, dans tout litige de tuberculose, se constitue à la fois coupable et témoin ; coupable puisque, sans bacille, il n'y a ni effet actionnel ni effet réactionnel ; témoin, puisque, par sa présence, il permet de porter au compte de la bacillose telles ou telles affections que, hier, on se serait refusé à considérer comme phymateuses, sous prétexte qu'y manquaient les follicules tuberculeux.

« Ainsi, pendant que le domaine clinique de la tuberculose s'enrichit des formes frustes et larvées, le chapitre anatomo-pathologique de la maladie s'accroît de la connaissance de ces lésions non folliculaires, dont la nature est attestée, à l'origine des unes et des autres, par la présence du bacille...

« Dans cette voie où, sans rien aliéner des traditions de la clinique, s'oriente, armée de l'expérimentation, toute une jeune école française, les mêmes discussions qui arrêterent l'élan des anatomo-pathologistes du siècle dernier ne peuvent plus sévir, car nous possédons le critérium de la nature et de la qualité tuberculeuses de tel ou tel désordre, soit organique, soit fonctionnel ; ce critérium, c'est le bacille, agent spécifique de la maladie. » (Landouzy).

En résumé :

Cette deuxième période est la période actuelle de l'histoire nosographique de la bacillose. Elle détruit les types : symptomatique, anatomique, histologique des classiques, elle ruine la spécificité anatomique du follicule et du tubercule par les deux découvertes des tuberculoses sans tubercules ni follicules, et des tubercules et follicules en dehors de la tuberculose ; elle élargit la définition de la tuberculose qui jusque-là n'embrassait qu'une partie seulement des faits, elle remplace la définition anatomique par la définition causale et aboutit à la conception pathogénique la seule exacte : bacillose maladie toxi-infectieuse définie par le germe tuberculeux, maladie aux manifestations cliniques et aux réactions anatomiques et histologiques extrêmement polymorphes.

* * *

LES DIVERS TYPES ET ATYPIES TUBERCULEUSES

Tuberculoses atypiques cliniquement. Tuberculoses atypiques anatomiquement. Tuberculoses atypiques histologiquement ou bacilloses non folliculaires.

A chaque type exclusif que l'on avait créé de la tuberculose, on a

donc opposé des formes atypiques. Les types étant multiples, les atypies tuberculeuses sont multiples : La bacillose peut être atypique cliniquement si ses manifestations cliniques ne répondent pas au type symptomatique hippocratique d'affection consomptive et destructive presque fatalement mortelle. La bacillose peut être atypique anatomiquement, si à l'autopsie on ne peut découvrir l'un des deux types de Laënnec : tubercule nodulaire ou infiltration. La bacillose peut être atypique histologiquement, si l'examen microscopique le plus minutieux ne parvient à déceler le follicule tuberculeux complet ou incomplet, ce type histologique de la tuberculose... On conçoit même qu'il pourrait y avoir des tuberculoses atypiques bactériologiquement, si l'on créait un type bactériologique trop étroit de la bacillose.

Tuberculoses atypiques cliniquement. — Une tuberculose est dite atypique cliniquement lorsqu'elle ne s'adapte pas au type symptomatique qui longtemps a servi à définir la tuberculose : la phtisie d'Hippocrate. Les anciens qui ne connaissaient que cette forme de la tuberculose en avaient fait tout naturellement la définition de la tuberculose, lui donnant le nom de phtisie ; ils décrivirent la bacillose « une maladie toujours stable, fixée au point qu'elle envahit, évoluant vers la caséification, aboutissant soit à l'ulcération soit à la cicatrice fibreuse toujours grave et le plus souvent mortelle ». En vertu de cette définition ils ne pouvaient comprendre que des affections transitoires et curables pussent être tuberculeuses. Pour eux, toute tuberculose, quel que fût le tissu atteint, était consomptive et destructive. Aussi rejetaient-ils hors de la tuberculose toutes les affections non phtisiques. Pour eux, la pleurésie séro-fibrineuse survenant chez un tuberculeux était une complication, une maladie surajoutée ; la pleurésie, précédant une tuberculose pulmonaire qui se révélait quelques mois après, était une entité différente de la tuberculose, la « fièvre pleurétique essentielle » qui par la débilitation fébrile, la gêne de l'hématose avait favorisé l'éclosion de la tuberculose. La pleurésie, parce qu'elle était localisée, curable et transitoire, ne pouvait être à leurs yeux une tuberculose. Ces auteurs connaissaient donc les faits que plus tard Landouzy appellera tuberculoses atypiques ; mais ils en méconnaissaient la nature, ils les rejetaient dans l'« inflammation », prenant la réaction de l'organisme, effet du processus morbide, pour la cause de ce processus ; cette erreur était fatale avec leur définition si étroite de la tuberculose.

C'est à ce type symptomatique hippocratique que Landouzy a opposé les tuberculoses atypiques cliniquement : pleurésie, typhobacillose, asthme, emphyseme, sciaticque, chlorose... etc., exemples aujourd'hui classiques.

Ces tuberculoses hier atypiques parce qu'elles se heurtaient au type clinique préconçu, sont aujourd'hui devenues « typiques » car notre

esprit s'est habitué à trouver toute naturelle cette conception qui surpasse tant nos aînés. Landouzy a fini par faire admettre ces tuberculoses atypiques cliniquement, si différentes du type clinique de la phthisie consumptive. Personne à vrai dire ne croit plus à un type clinique unique de la tuberculose, tous acceptent ces tuberculoses différentes de la phthisie, généralisées ou localisées, aiguës ou chroniques, qui sont transitoires et curables. La notion d'un type clinique a maintenant disparu pour faire place à la conception du polymorphisme clinique de la tuberculose et toute cette évolution est déjà de l'histoire ancienne.

Tuberculoses atypiques anatomiquement. — Une tuberculose est dite atypique anatomiquement (anatomie macroscopique) lorsqu'à l'autopsie elle ne montre ni l'un ni l'autre des deux types de Laennec : tubercule nodulaire ou infiltration tuberculeuse. Les anciens qui ne connaissaient que ces deux séries de lésions en avaient fait la définition de la maladie et lui donnaient le nom de tuberculose : la maladie était caractérisée par le tubercule isolé ou aggloméré. Par définition ils rejetaient hors de la tuberculose tout ce qui à l'autopsie ne montrait pas de tubercules nodulaires ou d'infiltration tuberculeuse. Les cirrhoses du foie par exemple n'étaient pour eux que des scléroses arthritiques ou alcooliques et si le malade mourait de granulie, ils soutenaient que la cachexie cirrhotique avait été la cause de l'apparition tardive d'une tuberculose secondaire. Ces auteurs connaissaient donc maint exemple de ce qu'on appellera plus tard tuberculose atypique, mais ils rejetaient pêle-mêle tous ces faits dans l'inflammation pré-post-péri-para-extratuberculeuse, c'était de l'*inflammation* parce que ces lésions à l'autopsie ne se distinguaient en rien des lésions d'« inflammation » en général ; pour eux ce ne pouvait être de la tuberculose puisqu'il n'y avait aucune des deux lésions décrites par Laennec. L'erreur était fatale en partant d'une définition si étroite.

A ces types exclusifs, les anatomopathologistes de la fin du XIX^e siècle ont opposé les tuberculoses atypiques anatomiquement : Hérard et Cornil, Kœster, Rindfleisch, Lannelongue démontrent la présence du follicule tuberculeux dans des lésions qui ne présentent à l'œil nu ni tubercules ni infiltrations tuberculeuses. Rappelant les expériences déjà anciennes de Cruveilhier sur les pseudo-tuberculoses, ils découvrent le tubercule et la gomme dans la syphilis, dans la lèpre, la morve... ils détruisent la spécificité du tubercule, lésion qu'on ne trouve pas toujours dans les réactions tuberculeuses, lésion que l'on trouve en dehors de la tuberculose : dans la syphilis, la morve, la lèpre, etc...

Cette question de la spécificité macroscopique des produits tuberculeux est définitivement tranchée : on reconnaît que les deux types de Laennec ne sont que deux des multiples réactions des tissus de la

tuberculose, on admet qu'il existe des tuberculoses sans tubercules macroscopiques et sans infiltrations visibles à l'autopsie ; on sait qu'il existe des tubercules dus à d'autres agents que le germe tuberculeux et on ne se contente plus de la simple inspection à l'œil nu pour caractériser une lésion tuberculeuse, on réclame des preuves plus exactes. La notion de types exclusifs anatomiques a disparu pour faire place à la conception du polymorphisme des lésions d'origine tuberculeuse à l'autopsie et c'est encore de l'histoire ancienne.

3° Tuberculoses atypiques histologiquement ou bacilloses non-folliculaires. — Une lésion d'origine tuberculeuse est dite atypique histologiquement, lorsqu'elle ne possède pas le follicule tuberculeux, lésion microscopique type de la tuberculose. Tuberculose atypique histologiquement et bacilliose non-folliculaire sont donc synonymes. Les anciens avaient cru ce follicule spécifique de la tuberculose, ils pensaient que sa présence dans une lésion suffisait à affirmer la nature tuberculeuse de la lésion sans doute possible, et ils soutenaient qu'une lésion sans follicules ne pouvait être une lésion d'origine tuberculeuse. Ils s'étaient attachés avec grand soin à la description d'une formation aussi importante : à côté du follicule complet à cellule géante centrale, à zone épithélioïde moyenne, à zone externe lymphoïde, ils avaient individualisé des follicules incomplets sans cellule géante avec seulement amas de cellules épithélioïdes au centre du nodule cellulaire. Pour eux, que le follicule fût complet ou incomplet, il avait la valeur d'une signature histologique incontestée. Investi de spécificité, le follicule servait de définition à toute la tuberculose ; les spécificistes rejetaient toujours dans le même groupe vague et disparate des « inflammations » les lésions contraires à leur type et que l'on démontrera être des bacilloses non-folliculaires : infiltrations cellulaires et scléroses, dégénérescences et hyperplasies.

Cette erreur, fatale puisqu'elle était la conséquence d'une définition fautive, pèse encore lourdement sur la conception actuelle de la bacilliose.

Aux tuberculoses folliculaires ou tuberculoses typiques vinrent s'opposer les bacilloses non-folliculaires. Landouzy dès 1880 avait montré par de nombreux exemples qu'une lésion pouvait être d'origine tuberculeuse sans avoir la signature anatomique du tubercule macroscopique ou microscopique. La démonstration fut peu à peu complétée par Cornil, aux poumons, par Raymond au névraxe, par Hanot, Gilbert et Lauth au foie, par Darier à la peau ; mais c'est surtout à la suite des recherches d'Auclair, que Jousset, Léon Bernard et Salomon prenant le rein pour exemple forcèrent la conviction. Depuis, les observations se sont multipliées, la preuve nous paraît complète de ces faits, que Léon Bernard et Salomon ont heureusement dénommés bacilloses non-folliculaires.

En même temps on attachait l'importance qu'elles méritaient aux recherches de Cornil et Ranvier qui démontraient la présence du follicule dans la syphilis, la lèpre, les mycoses, les inflammations par corps étrangers. De tout côté on venait détruire la spécificité du follicule tuberculeux. Mais alors que la démonstration des tuberculoses atypiques cliniquement et anatomiquement n'est plus contestée et que la lutte est finie, l'existence des tuberculoses non-folliculaires, lésions atypiques histologiquement, soulève encore des protestations. C'est à la démonstration de ces bacillooses non-folliculaires que s'attache la deuxième partie de cette thèse.

Types bactériologiques. — Jamais on n'a posé de type bactériologique exclusif de la bacilliose, il n'y a donc pas à décrire des bacillooses atypiques bactériologiquement, il faut, au contraire, insister sur la multiplicité des types bactériologiques. C'est qu'en effet la pathogénie des lésions non-folliculaires rencontrées chez le tuberculeux est variable :

1° Tantôt, et le plus souvent, ces bacillooses sont dues à l'action locale du bacille de Koch agissant localement dans les tissus par ses toxines insolubles et par ses toxines solubles diffusant autour de lui ; le bacille a existé ou existe encore dans la lésion. Pour que la démonstration soit complète : il faut l'y révéler. Toutefois, il ne faut pas oublier qu'il peut subir des modifications dans les tissus (1). Sa transformation en un microorganisme granuleux n'ayant plus la forme d'un bâtonnet (2), la perte de son acido-résistance, empêchent sa coloration par la méthode classique de Ziehl ; son atténuation ou sa mort sous l'influence de la phagocytose peuvent le rendre inoffensif pour le cobaye ; aussi

1. La forme type du germe tuberculeux est le bacille et la définition du germe de Koch-Villemin est « bacille acido et alcool-résistant doué d'une virulence spéciale ». Ces trois termes de la définition : acido et alcool-résistance, virulence spéciale, caractérisent le bacille de Koch et le différencient d'autres bacilles acido-résistants, doués d'une virulence autre, tel que le bacille lépreux, et des très nombreux bacilles acido-résistants paratuberculeux souvent non acido et alcool-résistants, presque toujours avirulents, ainsi que l'ont montré les remarquables travaux de Bezançon et Philibert.

2. Le germe tuberculeux ne semble pas revêtir uniquement la forme de bacille. A Vienne, en 1907, s'appuyant sur les travaux de Much, Behring déclare que : « certains accidents d'inflammation exsudative précédant la pneumonie caséiforme et ayant une grande ressemblance avec la pneumonie exsudative dont elle ne diffère que par l'absence de leucocytes polynucléaires, sont dus, non pas à une forme connue du bacille de la tuberculose, mais à des granulations tuberculeuses et à leurs dérivés. Ces granulations proviendraient, par bactériolyse, du bacille de la tuberculose, d'une façon analogue à celle dont les granulations de Pfeiffer et leurs produits de décomposition proviennent des vibrions du choléra ». Il conclut donc que « les recherches ne devraient plus se limiter à la constatation de bacilles colorables par la méthode de Ziehl ; il faudrait étendre ces recherches aux produits granulaires de décomposition du bacille de la tuberculose. »

le bacille de Koch peut-il exister dans une lésion sans que nos deux méthodes courantes de la démonstration du bacille : la coloration par la méthode de Ziehl et l'inoculation au cobaye puissent l'y révéler (1).

1. A ce propos il me semble indispensable de faire quelques remarques de pratique. Quelques-uns se sont fait des lésions dues à l'action locale des bacilles, un type bactériologique constant trop étroit et ils doutent de la nature bacillaire de plusieurs des bacillooses non-folliculaires parce qu'elles ne s'adaptent pas constamment au type bactériologique qu'ils se sont créé.

Ils se sont figuré qu'il fallait à chaque fois constater le bacille dans la lésion pour pouvoir affirmer la nature bacillaire de la lésion. Or qui ne connaît l'extrême difficulté et souvent l'impossibilité d'arriver à colorer un bacille dans une longue série de coupes de la lésion la plus tuberculeuse. L'exemple classique est le lupus vulgaire, la plus tuberculeuse des lésions, où il faut faire jusqu'à 60 et 100 coupes avant de trouver un seul bacille. Nombre de lésions où ne pouvons colorer le bacille sont démontrés contenir le germe tuberculeux par les inoculations positives au cobaye. Est-ce parce que les bacilles sont rares et nous échappent, bien que présents dans la lésion; est-ce parce que le bacille modifié par les tissus, digéré par la phagocytose, n'est plus acido-résistant et colorable; est-ce enfin parce que le germe tuberculeux revêt d'autres formes que la figure de bacille bâtonnet acido et alcoolo-résistant colorable par la méthode de Ziehl, (par exemple la forme granuleuse de Much-Behring). L'impossibilité de colorer des bacilles dans une lésion ne veut donc pas dire que la lésion n'est pas due à l'action locale du germe tuberculeux. En un mot on ne peut réclamer d'une lésion pour la dire bacillaire, que le bacille y soit colorable dans tous les cas.

Quelques-uns croient qu'une lésion tuberculeuse doit être constamment virulente vis-à-vis du cobaye et ils doutent de la nature bacillaire d'une lésion qui ne tuberculise pas le cobaye. Rien n'est plus inexact: il est des cas authentiques de tuberculose qui ne tuberculisent pas le cobaye, est-ce parce que les bacilles sont si atténués (1) ou si rares (2) que le cobaye les résorbe et guérit de sa tuberculose. Est-ce parce que le cobaye ordinairement très réceptif possède parfois une résistance particulière analogue à celle du lapin qui, on le sait, n'est plus tuberculisé par des lésions scrofuleuses ou par des tuberculoses atténuées alors que le cobaye l'est encore? Est-ce parce que le bacille a disparu (3) et a été détruit par la phagocytose des tissus (lésion déshabillée de Gilbert) ou parce que la lésion a été créée par des bacilles morts? En tout cas il est démontré que des bacillooses certaines, dues à l'action locale du bacille, ne tuberculisent pas le cobaye, il ne faut donc pas exiger d'une lésion pour l'affirmer tuberculeuse, qu'elle tuberculise constamment le cobaye.

Des auteurs ont encore tendance à croire que toute lésion bacillaire doit réagir à la tuberculine sous-cutanée, à l'ophtalmoréaction, à la cutiréaction, à la séroagglutination... et ils objectent que telle lésion que nous croyons bacillaire ne peut l'être puisque l'une des méthodes précitées n'a pas donné de résultats positifs. Mais il

1. On a signalé des races de bacilles de Koch, autrefois virulentes tuberculisant le cobaye, qui sont devenues avirulentes dans les cultures successives (Bezançon, Auclair).

2. Il est des cas où de deux fragments d'une même lésion l'un tuberculise le cobaye et l'autre pas. Ce fait a été noté dans les tuberculoses cutanées, par Darier et par nous-même.

3. Certains processus peuvent avoir été mis en branle par le bacille et continuer d'évoluer après sa disparition. Il en est ainsi pour les néoplasies sur-tuberculeuses et peut-être pour certaines lésions sclérose.

2° Tantôt, et beaucoup plus rarement qu'on ne l'a cru autrefois, ces lésions non-folliculaires sont dues aux toxines solubles diffusées à distance d'un *foyer lointain*, tels sont sans doute certains érythèmes cutanés, certaines congestions et dégénérescences viscérales diffuses et légères, certaines névrites...

3° Tantôt, dans des faits encore mal connus, la lésion est indirectement tuberculeuse, elle est la conséquence d'une atteinte bacillaire d'un organe.

4° Tantôt enfin la lésion est hérédobacillaire, elle est due à l'imprégnation tuberculeuse des cellules génératrices et aux toxines émancées de la mère, qui ont traversé le placenta pour léser le fœtus (dystrophie et lésions toxiques).

est des cas de tuberculoses démontrées anatomiquement par la présence de follicules bactériologiquement par la constatation directe du bacille, et par l'inoculation qui peuvent ne pas réagir à l'une des méthodes tuberculiniques (1).

Il faut en résumé se persuader que toutes nos méthodes peuvent pratiquement être en défaut.

Si j'affirme qu'il existe des lésions tuberculeuses et des lésions bacillaires folliculaires ou non-folliculaires dans lesquelles nous sommes incapables de colorer des bacilles et avec lesquelles nous n'arrivons pas à tuberculiser constamment le cobaye je ne voudrais pas qu'on me fasse dire que j'admets des bacillooses sans la preuve du bacille. Au contraire je demande que, dans des cas semblables à ceux où nos méthodes sont restées imparfaites, on ait coloré des bacilles ou tuberculisé le cobaye ou qu'à défaut de ces deux preuves on ait obtenu la reproduction expérimentale. Je souscris entièrement aux exigences de Broca, « Non, nous n'exigeons pas que cela grouille de bacilles de Koch... mais nous voudrions que cela tuberculisât le cobaye, moins toutefois « qu'un vulgaire morceau de poumon de phthisique ». Il y a des lésions tuberculeuses où cette épreuve reste obscure et nous n'avons pas oublié les longues discussions sur la nature du lupus ordinaire (tuberculose folliculaire) puis et surtout du lupus érythémateux. Mais tout de même on est arrivé à des démonstrations pour certains cas et on a conclu de ceux-là à d'autres identiques cliniquement » (Broca). Pour nous il suffit que des observateurs consciencieux aient dans une lésion une, deux, trois fois constaté le bacille de Koch, qu'ils aient tuberculisé le cobaye dans quelques cas, qu'ils aient en série obtenu la reproduction expérimentale, pour croire qu'une lésion de même type, se présentant dans les mêmes conditions, est de nature bacillaire.

On voit que j'exige la preuve bactériologique, mais je ne puis admettre qu'on exige de tous les cas de la même catégorie, je fais cette restriction que *pratiquement* on ne peut mettre le bacille en évidence dans tous les cas et j'estime que la preuve faite pour quelques-uns seulement suffit à démontrer tous les autres cas semblables. Cette preuve bactériologique est nécessaire, car sans elle nous restons dans les hypothèses cliniques et nous sommes incapables d'avoir aucune certitude.

1. Par exemple l'année dernière dans le service de M. Delbet, j'ai vu un abcès froid costal ne pas réagir à des doses répétées de tuberculine sous-cutanée ; la pièce enlevée chirurgicalement était bourrée de follicules, j'ai pu y colorer quelques rares bacilles et deux cobayes inoculés devinrent tous deux tuberculeux. Avec M. De Beurmann, j'ai cité des lupus willaniques (tuberculoses démontrées) qui n'ont pas réagi à l'ophtalmoréaction ni à la cutiréaction répétées plusieurs fois

Dans ces trois derniers groupes de faits, les lésions ne contiennent pas de bacille ; la recherche en sera donc vaine, et l'inoculation au cobaye restera négative, leur démonstration bactériologique n'est possible que par les méthodes indirectes, réactions tuberculiniques, reproduction expérimentale, etc...

En résumé :

Toute lésion due directement ou indirectement au germe tuberculeux doit être cataloguée bacillaire, quel que soit le mode d'action du germe, que le germe soit encore vivant, virulent et inoculable ou au contraire dénué de virulence, qu'il revête la forme de bacille acido et alcool-résistant, qu'il soit granuleux non acido-résistant ou détruit et résorbé. Il faut éviter de créer des types bactériologiques, pour ne pas retomber dans les errements du passé.

Tels sont les divers types de tuberculose qui ont prétendu résumer à eux seuls toute la tuberculo-bacillose, et les diverses variétés de tuberculoses atypiques qu'on leur a opposées.

* *

CONCLUSIONS : Cherchant à dégager la tuberculose des autres affections et à débrouiller sa complexité, les anciens auteurs s'étaient attachés à des signes qui leur permettaient de reconnaître qu'une lésion était tuberculeuse ; de ces signes ils firent des types. Ces types furent multiples, variables avec chaque école : on prit d'abord un type symptomatique : la phtisie d'Hippocrate, puis deux types anatomiques : tubercule nodulaire et infiltration tuberculeuse de Laennec ; enfin on aboutit à un type histologique : le follicule de Kœster. « Nos pères, dit Landouzy, avaient eu raison de créer des types, mais ils eurent tort de croire que ces types étaient exclusifs. » Leur erreur fut de définir toute la maladie par un ou plusieurs de ces types, alors que ces types ne sont qu'une ou deux des multiples manifestations de la tuberculose. Par cette définition ils furent amenés à rejeter hors de la tuberculose toutes les lésions qui ne répondaient à leur type exclusif ; ces lésions atypiques furent reléguées pêle-mêle dans l'« Inflammation », groupe disparate comprenant tout ce qui n'est pas du tubercule chez le tuberculeux : trauma, coup de froid, infections secondaires, bacilloses non folliculaires... etc. L'erreur était fatale avec une définition si étroite et il en est résulté une longue confusion qui persiste même après la clarté apportée par le triomphe de l'unité de Laennec en 1880 : on ne connaît qu'une partie de la tuberculose et on nie l'autre partie par définition.

Cette première phase, confuse et pleine d'hésitations est celle de la

recherche de la spécificité anatomique et histologique, elle se prolonge jusqu'à ces dernières années.

Vers 1880, commence avec Landouzy la deuxième phase : ce maître démontre que des lésions qui cliniquement ne sont pas des phtisies, qui anatomiquement ne montrent pas de tubercules à l'autopsie, qui sous le microscope sont dépourvues de follicules, n'en sont pas moins des bacillooses authentiques. Le premier il en fait la démonstration et à sa suite peu à peu les preuves s'accumulent : statistiques cliniques, transitions histologiques, constatation de bacilles, inoculations positives, reproductions expérimentales. Par esprit de lutte et pour bien marquer l'opposition, on appelle ces faits tuberculoses atypiques et l'on peut décrire autant de variétés d'atypies qu'il y avait eu de types : tuberculoses atypiques cliniquement, anatomiquement, histologiquement. Il faut remarquer que ces atypies ne superposent pas toujours. Une lésion atypique cliniquement peut être typique histologiquement ; la pleurésie, affection curable et transitoire donc contraire au type clinique hippocratique et atypique cliniquement est le plus souvent une tuberculose typique histologiquement parce que ses lésions sont parsemées de follicules...

Après une longue lutte on se convainc enfin que tous les types n'ont qu'une valeur relative ; qu'aucun ne saurait définir la tuberculose. La phtisie n'est qu'une des formes cliniques de la bacilliose. La tuberculose n'est, plus la maladie fatalement cachectisante. Le tubercule et l'infiltration tuberculeuse de Laennec ne sont qu'à deux des multiples aspects de la tuberculose à l'autopsie, le follicule n'est qu'une des innombrables réactions des tissus au bacille ; on admet les tuberculoses différentes de la phtisie, les tuberculoses sans tubercules, les bacillooses sans follicules.

Pendant que l'on discute sur la spécificité d'un ou de plusieurs types, on s'aperçoit que d'autres agents peuvent déterminer ces types que l'on avait cru si caractéristiques de la tuberculose au point d'y enfermer la définition de la tuberculose. La découverte de bacilliose sans follicule et de follicule sans bacilliose achève de détruire la « spécificité du follicule qui ne garde qu'une certaine spécialité. »

Cette deuxième phase va de 1880 à nos jours. Avec la notion des tuberculoses atypiques tout s'éclaire, et les interminables discussions du siècle dernier sont définitivement closes.

On voit par quelles séries de découvertes et d'erreurs, d'alternatives de clarté et de confusion se déroule l'histoire de la tuberculose. L'individualisation d'un type après avoir apporté la clarté devient une gêne et la source d'erreurs, parce que les auteurs faisant de ce type un type exclusif, veulent y renfermer toute la tuberculose. Chaque découverte est suivie de discussions sans fin, où ceux même qui ont raison ne peuvent convaincre leurs adversaires, parce qu'ils méconnaissent la

moitié des faits. On voit combien la notion de type exclusif a pesé sur l'histoire de la tuberculose. Cette notion de type variable suivant chaque époque, suivant chaque école, et souvent contraire, est essentiellement transitoire : telle tuberculose, atypique hier parce qu'elle choquait nos idées préconçues, nous apparaît aujourd'hui une tuberculose typique, parce que nous nous sommes habitués à ce type nouveau. Avec la notion de type qui s'éteint se perd la notion d'atypique ; le mot d'atypique marquait une opposition, un combat ; lorsque l'idée nouvelle s'est imposée et que la lutte est finie, *le mot d'atypique n'a plus raison d'être et on doit le remplacer par une dénomination descriptive* ; on cesse alors d'opposer les tuberculoses typiques et atypiques, on les réunit au contraire par des formes de transitions insensibles et l'on n'y voit plus que des manifestations différentes de la même maladie.

On arrive à la définition pathogénique de la tuberculose. On ne la définit plus par une de ses formes cliniques, ni par deux de ses lésions anatomiques, ni par l'une de ses réactions histologiques, mais par sa cause : le bacille ; car on a compris qu'une même cause pouvait amener des effets différents, qu'une même réaction pouvait être due à des causes différentes. On aboutit enfin à la conception moderne de la bacillose : maladie définie uniquement par le germe tuberculeux, toxoinfection aux manifestations anatomo-cliniques extrêmement polymorphes, simulant presque toutes les réactions anatomo-cliniques connues.

DEUXIEME PARTIE

BACILLOSE NON FOLLICULAIRE (1)

DÉFINITIONS

[**Synonymie** : Tuberculose sans tubercule (Riliet et Barthez), lésion simple (Empis); banale (Pidoux), inflammatoire (Hanot), non spécifique et aspécifique (Jaccoud); tuberculose larvée (Landouzy), atypique histologiquement (Landouzy); bacillose non-folliculaire (Léon Bernard).]

A côté des follicules tuberculeux ou lésions typiques, le bacille de Koch crée des réactions non-folliculaires ou tuberculoses histologiquement atypiques. Ces dénominations de tuberculoses atypiques histologiquement et de bacilloses non-folliculaires se définissent par opposition au follicule tuberculeux, lésion « type » que longtemps on crut spécifique de la tuberculose.

Sans retracer la description morphologique si connue du follicule tuberculeux, il faut rappeler que le follicule n'est pas toujours identique à lui-même. Il existe deux follicules tuberculeux, l'un est le follicule complet à cellule géante centrale, à zone moyenne épithélioïde, à zone externe lymphoïde; l'autre incomplet, dépourvu de cellule géante, est le follicule épithélioïde, constitué par un amas central de cellules épithélioïdes. Tous ces follicules, quelle que soit leur variété, sont caractérisés par la dégénérescence épithélioïde. C'est l'épithélioïdisation, début de la caséification, qui donne à la cellule géante et aux cellules uninucléées leur aspect caractéristique. C'est à la zone épithélioïde intermédiaire entre la nécrose totale centrale et l'infiltrat cellulaire péri-

1. La seconde partie de cette thèse est consacrée à l'étude d'une seule variété de tuberculoses atypiques, les tuberculoses atypiques histologiquement ou bacilloses non-folliculaires. Ce sont les seules qui aient besoin d'être démontrées car alors que personne ne conteste plus les tuberculoses atypiques cliniquement ou anatomiquement, beaucoup doutent encore de la nature bacillaire de lésions scléreuses ou dégénératives dépourvues de follicules. C'est la démonstration de ces bacilloses non-folliculaires qu'il faut rendre définitive; les faits en sont encore épars, il faut les réunir.

phérique que l'on reconnaîtra un tubercule caséux. Les anciens définissaient le follicule au sens le plus large de nodule tuberculeux épithélioïdisé, le follicule tuberculeux était pour eux *toute formation histologique qui permit de reconnaître la tuberculose sous le microscope*, quelle que fût sa forme. *L'épithélioïdisation nodulaire était pour eux la caractéristique du follicule.*

En un mot bacilliose non folliculaire est tout ce qui n'est pas du follicule : que le follicule soit complet ou incomplet ; tuberculose atypique histologiquement est tout ce qui est contraire à ce type du follicule.

Ces deux expressions synonymes s'appliquent à toutes les réactions bacillaires, qui, ne possédant pas le groupement nodulaire épithélioïde, sont impossibles à reconnaître histologiquement : Ce sont les cirrhoses du foie, les foies gras et amyloïdes, les lupus érythémateux, les néphrites, les endocardites fibrineuses, les névrites... Leur structure ne revêt « aucune marque spécifique ni même spéciale ». Le seul caractère commun qui relie des lésions aussi différentes dans la banalité de leur processus histologique est leur spécificité étiologique. Le propre de ces lésions c'est qu'elles ne rappellent en rien la structure des follicules ; elles se rapprochent au contraire des lésions que l'on observe à la suite des maladies infectieuses autres que la bacilliose, c'est pourquoi longtemps on les distingua des lésions « tuberculeuses » et on les appelait lésions *inflammatoires*. Elles prenant le masque des lésions et affections non tuberculeuses d'où le nom de bacilloses *larvées* qu'on leur donne souvent. Ces bacilloses non-folliculaires si variables, si protéiformes, qui vont de la congestion fugace à la sclérose définitive, manquent de la signature anatomique prétendue indispensable du follicule : autrefois que le tubercule élémentaire ou follicule était considéré par erreur comme spécifique, on appelait ces bacilloses « *sans caractéristique* », « *sans étiquette anatomique* », des tuberculoses *non spécifiques* ou *aspécifiques*. C'est parce qu'elles étaient des « *tuberculoses sans tubercules* » qu'on les croyait des lésions « *banales* » et qu'on qualifiait ces localisations bacillaires non-folliculaires, de méningite, de néphrite... *simples* chez un tuberculeux ; « simple » voulait dire que c'était une méningite, une néphrite simple et ordinaire, en un mot non tuberculeuse, chez un tuberculeux.

Les dénominations ont donc été nombreuses et toutes marquent l'opposition de ces lésions et du follicule tuberculeux.

De tous, les deux termes « d'atypique histologiquement » et « non-folliculaire » sont les meilleurs : le premier, parce qu'il oppose cette conception nouvelle au vieux dogme du type exclusif et qu'il fait rentrer ces bacilloses dans le cadre général des tuberculoses atypiques ; le second, parce qu'il est descriptif et définit d'emblée les caractères de la lésion. Si le terme d'atypique a l'avantage de mettre

en évidence l'idée générale de type dans les tuberculoses et de souligner l'opposition entre les erreurs anciennes et la conception nouvelle, il a le défaut de supposer connue la notion de « type histologique », c'est donc un adjectif de combat, et lorsque l'existence des bacilloses non-folliculaires sera devenue incontestée, lorsque la notion de type se sera perdue, la notion d'atypie n'ayant plus raison d'être, cet adjectif disparaîtra. Au contraire, le terme de non-folliculaire durera, car il définit la lésion par opposition à un fait et non à une théorie ; des deux, il est donc le meilleur.

Les expressions de lésions « simples », lésions « banales », « tuberculoses sans tubercules » n'ont qu'un intérêt historique et n'ont été employées que par exception, l'adjectif de « larvé » est habituellement réservé à des tuberculoses cliniquement atypiques ; je n'insiste pas sur la dénomination de « toxinique » qui ne pourrait rappeler qu'une erreur de pathogénie, non plus que sur l'épithète de « rhumatismal », donnée, il y a quelques années, aux bacilloses non-folliculaires, sous prétexte que le « rhumatisme tuberculeux » « nom mauvais des arthropathies atypiques », s'accompagnant d'autres bacilloses non-folliculaires, ces bacilloses devaient être étiquetées du nom de la localisation articulaire. D'ailleurs ce mot a été abandonné par ceux même qui l'avaient proposé.

Les adjectifs de non-spécifique et d'inflammation sont souvent employés bien qu'inexactes.

Les expressions de « spécifique » pour désigner le follicule tuberculeux et de « non-spécifique » pour désigner les réactions bacillaires non-folliculaires marquent une période où l'on croyait à la spécificité des lésions. Elles ne doivent plus être employées aujourd'hui que l'on sait qu'une lésion ne peut être spécifique d'une maladie puisque cette maladie peut créer d'autres lésions et que cette lésion peut être déterminée par d'autres maladies. Son usage doit être abandonné pour une seconde raison : étymologiquement « spécifique » signifie caractéristique d'une espèce, donc en matière de tuberculose caractéristique du germe tuberculeux. Or, les lésions folliculaires et non-folliculaires étant dues les unes et les autres aux bacilles tuberculeux, toutes sont spécifiques.

L'expression « d'inflammatoire » employée par les anciens auteurs qui reléguaient dans l'« inflammation » toutes les bacilloses non-folliculaires a été vulgarisée par l'école lyonnaise et surtout par Poncet à propos du rhumatisme tuberculeux. Par ce mot Poncet veut mettre en évidence que les réactions non-folliculaires sont cliniquement et anatomiquement semblables aux inflammations que provoquent les autres germes infectieux. Mais ce terme d'inflammatoire tout court n'est pas irréprochable, car appeler inflammatoires ces tuberculoses atypiques suppose par opposition que les tuberculoses typiques ne sont pas

inflammatoires, ce serait « rejeter les lésions folliculaires du cadre général des processus inflammatoires, ce qui nous paraît une erreur de doctrine » (L. Bernard), le tubercule est une « inflammation spéciale » (Cruveilhier). L'inflammation, suivant Cornil, est « le mode de réaction et de défense des cellules en présence des agents physiques et chimiques ou parasitaires » quels qu'ils soient. Il est vrai que ce mot « de tuberculose inflammatoire » sous-entend inflammation banale, mais parce qu'il est elliptique, je lui préfère les mots plus compréhensibles d'atypique ou de non-folliculaire et ce sont en définitive ces deux termes qu'il faut employer: le premier (atypique) bientôt destiné à disparaître, le second (non-folliculaire) définitif.

*
**

MULTIPLICITÉ DES RÉACTIONS NON-FOLLICULAIRES DES TISSUS AU BACILLE DE KOCH

Les réactions bacillaires non-folliculaires sont extrêmement nombreuses, il n'est pas d'organes et de tissus où on ne les ait signalées; elles revêtent la forme de la plupart des processus anatomiques connus. Leurs variétés sont multiples :

Tantôt elles précèdent l'apparition du follicule tuberculeux: le bacille arrêté dans un tissu y suscite une réaction inflammatoire des éléments fixes, conjonctifs et épithéliaux, il provoque un afflux de polynucléaires, de grands mononucléaires, de moyens et petits mononucléaires lymphatiques sanguins; tous les éléments participent à la réaction inflammatoire: tissu conjonctif, tissus différenciés, épithéliums vésicaux... Il se forme un nodule cellulaire autour du ou des bacilles, ce nodule n'a encore rien de folliculaire. Mais bientôt les bacilles se multipliant, les cellules du centre du nodule, lésées par les toxines bacillaires, sont atteintes de dégénérescence épithélioïde, il se forme un amas central de cellules épithélioïde avec ou sans cellule géante, le follicule tuberculeux est constitué: ce n'est en somme que le centre d'un nodule de réaction inflammatoire qui a subi la dégénérescence épithélioïde. La réaction non-folliculaire n'a été que transitoire, elle a été **pré-folliculaire**.

Tantôt les réactions non-folliculaires entourent les follicules. Il y a d'abord eu réaction non-folliculaire des tissus, puis certains points de cette réaction non-folliculaire sont devenus par épithélioïdisation des follicules. Mais l'épithélioïdisation n'a atteint que des points limités de la réaction et autour de chacun de ces points dégénérés persiste une zone de réaction qui n'a pas subi l'épithélioïdisation, cette zone non-épithélioïde est donc non-folliculaire. Cette zone péri-folliculaire non-folliculaire marque la zone d'envahissement du follicule; au fur et à

mesure que le follicule s'accroît, les tissus, de proche en proche, réagissent comme avait fait le centre du nodule à l'arrivée des bacilles, ils forment une zone non-folliculaire nouvelle, alors que l'ancienne zone, subissant la dégénérescence épithélioïde, devient partie intégrante du follicule. Lorsque s'arrête l'envahissement du follicule ou de l'agglomérat de follicules, la dernière bordure non-folliculaire reste non-folliculaire. Cette variété de réaction non-folliculaire est donc à la fois pré-folliculaire et **péri-folliculaire**.

Tantôt, la même réaction non-folliculaire a eu lieu, et çà et là en quelques points les cellules ont dégénéré suivant le mode épithélioïde formant des follicules, mais la réaction non-folliculaire est très étendue et les follicules sont rares, clairsemés, séparés par de larges espaces de réactions non-folliculaires, parfois même ils sont si rares qu'ils semblent absents. On ne peut dire alors que ce processus non-folliculaire est la zone externe des follicules, qu'elle est péri-folliculaire, tant la réaction non-folliculaire est prédominante. La réaction du tissu a été surtout non-folliculaire et ce n'est qu'en quelques points que des follicules se sont formés, par dégénérescence secondaire, il faut donc appeler cette variété : réaction non-folliculaire **para-folliculaire** (παρά à côté).

Tantôt la lésion non-folliculaire est l'aboutissant d'une formation folliculaire. Cette transformation d'un follicule en lésion non-folliculaire se fait par des mécanismes différents. Parfois les éléments caractéristiques du follicule, cellules épithélioïdes et cellules géantes, ont complètement dégénéré, et à la place du follicule on ne retrouve plus qu'une masse totalement nécrosée sans structure, ce bloc de nécrose n'a plus aucune caractéristique, il lui manque la bordure épithélioïde qui définit le tubercule à centre caséeux. Le follicule entièrement dégénéré est devenu un nodule non-folliculaire nécrotique. Parfois le follicule s'infiltre de cellules migratrices surtout de grands et moyens mononucléaires, qui, au lieu de subir la dégénérescence épithélioïde comme au début de la formation du follicule, résistent et poursuivent leur rôle phagocytaire, ils détruisent les bacilles, résorbent peu à peu les débris nécrosés, les cellules dégénérées, le follicule épithélioïde a fait place à un nodule mononucléaire, où cellules épithélioïdes et cellules géantes ont été détruites, il est donc devenu un nodule non-folliculaire d'infiltration cellulaire. Plus souvent le follicule s'entoure de sclérose, cette sclérose pénètre l'amas épithélioïde dont les cellules disparaissent, le follicule devient un nodule non-folliculaire scléreux. Dans tous ces cas, la réaction non-folliculaire est **post-folliculaire** : c'est une transformation terminale de l'évolution du follicule.

Tantôt enfin la réaction a été non-folliculaire, elle reste non-folliculaire, aucun point ne subit la dégénérescence épithélioïde caractéristique du follicule ; en aucun point les plasmodies multinucléés ne

subissent la dégénérescence acidophile qui les transforme en cellules géantes tuberculoïdes ; donc en aucun point ne se forme de follicule, la lésion évolue des semaines, des mois et des années sans que s'ébauche un follicule. Ces réactions **non-folliculaires pures**, ou **extrafolliculaires** sont de toutes les plus intéressantes.

Elles se rencontrent le plus souvent à l'autopsie de malades porteurs de foyers tuberculeux typiques et folliculaires en un ou plusieurs points de l'organisme ; par exemple le malade, un tuberculeux pulmonaire, a une néphrite non-folliculaire, le bacille a créé ici des follicules, là des réactions non-folliculaires. La présence des foyers tuberculeux typiques évidents est une indication à soupçonner la nature bacillaire des réactions non folliculaires ; ce sont donc des **bacilloses non-folliculaires associées à la tuberculose**.

Mais quelquefois les lésions non-folliculaires existent seules à l'autopsie, on ne peut découvrir le moindre tubercule malgré l'examen minutieux et prolongé de tous les viscères et tissus : telles sont les septicémies bacillaires aiguës : typhobacilliose sans granulation de Landouzy ou bacillémie aiguë primitive de Jousset, septicémie subaiguë avec endocardite de Braillon et Jousset, de Landouzy et Lœderich chez l'adulte, retrouvée par Landouzy et Gougerot chez l'enfant ; telles sont les néphrites aiguës sans tuberculose viscérale de Jousset, les lupus érythémateux sans tuberculose viscérale (le lupus non-folliculaire est la seule lésion bacillaire, soit qu'il représente la seule métastase d'une inoculation sanguine, soit plutôt qu'il dérive d'une inoculation externe épidermique et que la bacilliose soit restée limitée au point d'inoculation). Rien à l'autopsie ne vient indiquer la nature bacillaire de ces lésions, puisqu'il n'y a pas de tubercules, qui dès le simple examen macroscopique des viscères révèlent que le sujet est un bacillaire ; le bacille chez ces malades n'a créé que des lésions non-folliculaires, aussi comprend-on que beaucoup de ces cas passent inaperçus ; depuis que l'on connaît les bacilloses non-folliculaires associées à des tuberculoses d'autres organes, l'attention a été prévenue et devant une affection chronique indéterminée, en l'absence de tubercules, on recherche par la coloration des bacilles, par les inoculations si par hasard elle ne serait pas une bacilliose atypique non-folliculaire. Ce sont donc des **bacilloses non-folliculaires sans tuberculose**.

Telles sont les cinq grandes variétés de réactions non-folliculaires des tissus au germe tuberculeux : 1° réaction non-folliculaire *préfolliculaire* précédant la formation du tubercule typique ; — 2° réaction non-folliculaire *périfolliculaire* entourant le tubercule typique, le précédant dans son envahissement ; — 3° réaction non-folliculaire *parafofolliculaire* ou association côte à côte de follicules et de lésions non-folliculaires ; — 4° *bacilliose non-folliculaire associée à la tuberculose*, c'est-à-dire bacilliose non-folliculaire d'un organe et tuberculose typique folliculaire

d'un autre organe ; — 5° *bacillose non-folliculaire sans tuberculose* : à l'autopsie on ne peut déceler de tubercule dans aucun des viscères ; à l'examen histologique on ne peut découvrir de follicule dans aucun tissu, le bacille de Koch n'a créé chez ces malades que des lésions non-folliculaires.

Entre ces variétés il existe d'insensibles transitions. On ne saurait trop insister sur ce point : entre le nodule non encore épithélioïdisé et le nodule épithélioïde, entre le centre épithélioïde du tubercule et sa bordure non épithélioïdisée, entre le follicule qui disparaît et son résidu non-folliculaire il est tous les stades intermédiaires. Entre les réactions non-folliculaires et les réactions non-folliculaires parafolliculaires, il est tous les faits de passage : on voit les follicules diminuer de nombre, ne plus exister sur certaines coupes puis manquer tout à fait. Toutes ces variations s'expliquent par ce fait capital que le follicule n'est pas la lésion essentielle de la bacillose, le follicule n'est qu'une réaction contingente, secondaire à une inflammation non-folliculaire, et il n'est qu'une évolution particulière et partielle (épithélioïdisation nodulaire) d'un point seulement d'une lésion bacillaire.

De toutes les variétés de réactions non-folliculaires, les réactions non-folliculaires pures ou extrafolliculaires, qu'elles soient associées ou non à de la tuberculose des autres organes, sont les plus importantes, car ce sont les plus discutées, c'est à ces deux variétés seules que s'attache notre étude, nous ne retenons les réactions non-folliculaires pré ou postfolliculaires, péri ou parafolliculaires que comme des transitions entre les follicules et les lésions non-folliculaires pouvant nous servir de preuves de la nature bacillaire des réactions exclusivement non-folliculaires.

HISTOIRE DES TUBERCULOSES ATYPIQUES HISTOLOGIQUEMENT OU BACILLOSES NON-FOLLICULAIRES

Dans l'histoire des tuberculoses histologiquement atypiques on retrouve les deux grandes phases dont nous avons montré l'opposition lors de l'étude des tuberculoses atypiques en général.

Dans la première phase, qui s'ouvre avec Laënnec on s'efforce de créer un type anatomique et histologique de la tuberculose : granulation, tubercule, corpuscule, enfin follicule ; on définit la maladie par une lésion que l'on croit spécifique : le follicule ; on méconnaît donc toutes les formes non-folliculaires, on les confond sous la rubrique d'inflammation avec tous les processus non tuberculeux qui peuvent compliquer la tuberculose. De cet exclusivisme, résultent des erreurs, des obscurités et des discussions sans nombre, que seule tranchera la découverte des tuberculoses atypiques non-folliculaires.

Dans la seconde phase, Landouzy, brisant avec les conceptions classiques, montre qu'il n'y a pas un type de tuberculose mais des formes multiples, il enseigne qu'on ne saurait définir la tuberculose par une de ses manifestations mais qu'il faut la définir par sa cause, le germe tuberculeux. D'une part il prouve qu'il existe des tuberculoses sans follicules, il sait trouver dans les travaux de Cornil et Ranvier, dans les inoculations de Villemain de puissants appuis ; d'autre part il rappelle que des lésions folliculaires peuvent être dues à d'autres agents pathogènes que le germe tuberculeux et que le follicule n'a pas la spécificité qu'on lui a accordée. Il en conclut que la tuberculose est une toxoinfection spécifique dans son essence et polymorphe dans ses manifestations.

Entre la phase ancienne et le triomphe de cette conception moderne, s'étend une période de transition et de lutte ; on reste attaché au dogme classique de la spécificité et pourtant on est ébranlé par les idées nouvelles, on a l'intuition confuse de la vérité, mais on la dégage mal : la thèse d'agrégation de Hanot (1884) est le témoin de cette période et le reliquat du passé.

Sous l'impulsion si nouvelle de l'enseignement de Landouzy, les travaux vont peu à peu se multiplier, on découvre de nouvelles loca-

lisations et de nouvelles formes de bacilloles non-folliculaires. Aujourd'hui que la démonstration est achevée, on peut dire que la bacilliose est parmi les toxi-infections celles dont la nosographie est la mieux connue. On comprendra l'importance de la doctrine nouvelle, en se reportant à la confusion passée, en jugeant quelles erreurs avait amenées sa méconnaissance. Grâce à la notion des bacilloles non-folliculaires, les interminables discussions qui ont rempli le xix^e siècle sont closes, seule la connaissance des bacilloles non-folliculaires pouvait faire faire un tel progrès et nous amener au concept exact de la bacilliose.

PREMIÈRE PHASE : 1819-1882

CRÉATION D'UN TYPE HISTOLOGIQUE EXCLUSIF ET RECHERCHE DE LA SPÉCIFICITÉ ANATOMIQUE. — MÉCONNAISSANCE DES TUBERCULOSES NON-FOLLICULAIRES. — DÉFINITION DE LA TUBERCULOSE PAR UNE DE SES LÉSIONS : LE FOLLICULE. — Dans toute cette première période de 1819 à 1882 on a voulu individualiser un type anatomique et histologique exclusif de la tuberculose : granulation ou tubercule nodulaire et infiltration tuberculeuse de Laënnec (1819), corpuscule granuleux d'Addison (1844), cellule de Vogel (1845), corpuscule tuberculeux de Lebert (1849), cellule géante de Langhans (1868); on arrive enfin au follicule tuberculeux de Cornil (1867), Langhans (1868), Köster (1869), Baumgarten et Friedländer (1870), Schüppel (1872), Thaon et Grancher (1873), Rindfleisch (1877), Hanot (1880), Charcot, etc. Vers 1880 le triomphe de la spécificité du follicule semble complet. Toute tuberculose est folliculaire, tout follicule est tuberculeux. Les services rendus par ces études sont incontestables. La lutte entre Laënnec et Broussais a été tranchée par la démonstration de la virulence de la tuberculose par Villemin, la lutte entre l'école de Laënnec et l'école allemande avec Reinhardt, Virchow, Niemeyer semble terminée, grâce aux travaux de Cornil et Ranvier, de Thaon et de Grancher, d'Hanot, de Charcot, qui, par l'histologie, affirment l'unité de Laënnec et retrouvent le follicule tuberculeux dit « spécifique » dans le tubercule de Laënnec aussi bien que dans l'infiltration de la pneumonie caséeuse. Grancher établit « la nature tuberculeuse d'un foyer, si étendu qu'il soit, sur la constatation de deux caractères fixes, une zone caséeuse centrale et une zone embryonnaire périphérique ». Il décrit « à la place du tubercule miliaire de Virchow le tubercule pneumonique, composé d'un centre caséeux et d'une zone périphérique de cellules embryonnaires qui se transforment en cellules épithélioïdes »; il détermine le mode d'extensions périphérique de ces masses et décrit l'inflammation, c'est-à-dire la réaction de tous les tissus qui environnent « le tubercule ». « Ce qu'il y a de spécifique dans la lésion n'est plus la présence de telle cellule ni l'arrangement

des éléments (1), c'est leur mode de dégénérescence d'abord vitreuse, puis caséuse, c'est ensuite l'évolution nodulaire de cette dégénérescence et son enkystement par les cellules embryonnaires» (Grancher). Hanot résume cette merveilleuse description dont le seul tort était de vouloir être exclusive. Le tubercule pneumonique de Grancher, il l'appelle excellemment : tubercule massif pour « signaler par cette désignation la rupture définitive avec la pneumonie et pour indiquer mieux que les diverses formes de tubercules diffèrent surtout par leur volume » (Hanot, 17). Charcot insiste sur la lésion élémentaire ou follicule. « La lésion nodulaire dès son début doit avoir une forme initiale, un élément constant, dont il faut définir la composition et l'arrangement, c'est ce type que dégage M. Charcot (2) dans ses leçons, c'est le follicule tuberculeux. La granulation miliare est déjà un tubercule composé » (Pilliet, Thèse, p. 14). L'unité de Laënnec est définitivement établie. Ainsi a-t-on réduit les deux types de Laënnec, à la formule histologique du follicule, on lui superpose les résultats de Villemin qu'en 1884 beaucoup contestent encore, et la toute récente découverte de Koch. Ce type classique de la tuberculose règne en maître, c'est le triomphe de la spécificité histologique, le follicule tuberculeux est considéré comme le mode réactionnel unique et spécifique des tissus à l'invasion du bacille de Koch, le follicule plus ou moins complet représente la seule expression histologique de la tuberculose et par la tendance d'alors à définir une maladie par ses manifestations et non par sa cause, le follicule, qui n'est que l'une des lésions de la bacillose, sert à définir toute la maladie ; la définition de la tuberculose est histologique. Erreur profonde ainsi que va le montrer Landouzy en prouvant qu'il existe des tuberculoses sans follicules et des follicules sans tuberculose.

Telle était la conception de la tuberculose vers 1880-1884 dans la simplicité de sa définition et de la spécificité du follicule histologique avec sa clarté apparente et ses nombreuses erreurs. Ainsi l'exposent les traités classiques jusqu'en 1900, et la thèse de Hanot soutenue devant des juges classiques est le meilleur exposé de cette période de transition où l'on croit posséder la clarté et où pourtant on est forcé de reconnaître que de nombreuses obscurités persistent : on veut rester classique pour ne pas retomber dans les erreurs et la confusion de Virchow et pourtant on est gêné par l'exclusivisme de la définition classique, on croit en avoir fini avec les disputes anciennes et pourtant il reste des faits qu'on ne peut éluder et qui sont contraires à la conception spécifique, ce sont les pneumonies caséuses sans tubercules décrites par Virchow, la question reste donc ouverte. On a l'impression que l'on méconnaît quelque chose d'important, sans se rendre compte

1. Arrangement en granulation, en tubercule, en infiltration pneumonique.

2. Charcot *Maladies du poulmon*.

exactement : Hanot hésite à chaque chapitre, il commence par exposer la doctrine classique dans son absolutisme, puis il cite des faits qui évoquent ses doutes, il les interprète dans un sens nouveau, donne même les méthodes qui trancheraient la difficulté, mais, au moment de conclure il n'ose et reste emprisonné dans le type classique exclusif. Il ne pouvait en être autrement, tant que le type exclusif du follicule continuerait de définir la tuberculose ; on ne pouvait sortir du dilemme : méconnaître les faits en conservant la définition classique, reconnaître les faits en détruisant la définition dogmatique. Toute cette première période où l'on ne connaît qu'une partie seulement des faits, est pleine de discussions sans fin. Tenant une partie seulement de la vérité, les spécifistes croient la posséder tout entière, leur confusion en nosologie provient de l'ignorance des bacilloses non-folliculaires.

LES BACILLOSES NON-FOLLICULAIRES MÉCONNUES SONT RAPPORTÉES A L'« INFLAMMATION » (THÈSE D'AGRÉGATION DE HANOT, 1883). ORIGINE OBSCURE DES BACILLOSES NON-FOLLICULAIRES. ERREURS ET CONFUSION DES ANCIENS ÉCLAIRÉES PAR LA NOTION DES BACILLOSES NON-FOLLICULAIRES. — Les spécifistes n'avaient pas pu ne pas voir des lésions non-folliculaires aux autopsies des tuberculeux, ils décrivaient une partie des faits que nous appellerons plus tard bacilloses non-folliculaires ; mais ils en méconnaissaient complètement la pathogénie, en rapportant ces lésions à l'« inflammation » péri, pré, post, paratuberculeuse. L'inflammation était pour eux un processus non tuberculeux et sous ce nom ils réunissaient tout ce qui n'était pas du « tubercule » chez les tuberculeux ; ils groupaient sous cette rubrique univoque les lésions dues à des traumatismes, au froid, aux infections secondaires qu'ils connaissaient mal, et les bacilloses non-folliculaires qu'ils ne pouvaient concevoir. Par principe ils ne pouvaient admettre les bacilloses non-folliculaires ; en effet, des lésions non-folliculaires ne pouvaient être tuberculeuses puisqu'elles n'étaient pas folliculaires et que seules par définition sont tuberculeuses les lésions avec follicules. En les appelant inflammation au contraire, tout s'expliquait. Puisque ces lésions étaient « inflammatoires et non tuberculeuses, il n'était pas étonnant qu'elles n'eussent pas la structure du tubercule. Cette conception de l'« inflammation processus non tuberculeux chez le tuberculeux » semblait si simple que l'on ne cherchait pas plus loin.

C'est donc dans le groupe disparate des « inflammations chez les tuberculeux » dans la discussion des « rapports de l'inflammation avec la tuberculose » qu'il faut aller chercher l'origine obscure des bacilloses non-folliculaires.

A chaque instant naissent des discussions stériles et interminables « La question des rapports de l'inflammation avec la tuberculose, dit Hanot, est sans contredit une de celles qui ont été le plus agitées depuis le commencement de ce siècle. Débattue à l'origine, dans une polémique restée célèbre, par deux hommes de génie, de tempérament absolument opposé (Laënnec et Broussais), résolue dans la suite, en sens divers, par les médecins les plus habiles ; toujours remise en discussion, malgré les progrès accomplis après chaque découverte d'un nouveau moyen de recherche ou de contrôle, elle est encore en litige aujourd'hui : le problème s'imposera sans trêve jusqu'à solution définitive » ; ainsi commence Hanot soulignant l'importance de cette question, montrant son éternelle indécision et la nécessité d'en poursuivre la solution du problème jusqu'à la clarté définitive.

Nombreux sont les travaux anciens sur cette question, que seule viendra clore la démonstration des bacilloses non-folliculaires. Le plus récent est l'excellente thèse d'agrégation de Hanot soutenue en 1883 devant des juges classiques, elle est le meilleur exposé de la doctrine classique, avec sa clarté en ce qui concerne les tuberculoses folliculaires typiques, avec ses hésitations et ses erreurs en ce qui a trait aux bacilloses non-folliculaires atypiques. Hanot et les anciens posaient cinq « grandes questions » : 1° « Du rôle de l'inflammation dans la genèse du tubercule » ; 2° « De l'inflammation pérituberculeuse » ; 3° « De l'inflammation indépendante du tubercule chez le tuberculeux » ; 4° « De l'inflammation indépendante du tubercule comme manifestation directe de la tuberculose » ; 5° « De l'inflammation prëtuberculeuse ». On retrouve là nos principales variétés de bacilloses non-folliculaires mais méconnues dans leur nature. Cette revue historique et critique des conceptions anciennes sur les bacilloses non-folliculaires méconnues montrera l'importance de la doctrine nouvelle, grâce à laquelle tout s'éclaire.

HISTOIRE DES RAPPORTS DE LA TUBERCULOSE ET DE L'« INFLAMMATION » ÉCLAIRÉE PAR LA CONCEPTION DES BACILLOSES NON-FOLLICULAIRES — *La première question est « du rôle de l'inflammation dans la genèse du tubercule. Le tubercule est-il le produit de l'inflammation ? »* (en langage actuel : *le follicule est le produit de l'épithélioridisation d'un nodule inflammatoire bacillaire non-folliculaire*).

Pour Laënnec, « les tubercules sont des productions étrangères et vivant d'une vie spéciale ; « véritables corps étrangers qui se développent dans la substance pulmonaire et qui peuvent se développer dans tous les autres tissus du corps humain » et il manifeste « vigoureusement son opposition à la théorie qui fait intervenir l'inflammation dans la production du tubercule. » Pour Broussais, « les organes irrités à un degré donné, pendant un temps plus ou moins long, finissent par

devenir tuberculeux lorsqu'ils y sont prédisposés ». Les deux écoles vont poursuivre leurs discussions dans un absolutisme complet. Dans la clarté de Laënnec il y a une part d'erreur, et dans la confusion de Broussais une intuition de vérité. « Broussais n'avait eu raison qu'à moitié, dit Hanot (p. 42-43). D'autre part ceux qui refusaient au tubercule la qualification de lésion inflammatoire n'avaient pas complètement tort, s'ils entendaient par là que le tubercule n'est pas assimilable aux inflammations ordinaires. »

Telle est la question posée suivant les doctrines anciennes : il s'agit de savoir si l'inflammation peut précéder le tubercule qui ne serait que son aboutissant. Par « inflammation » rappelons que les anciens comprenaient tout ce qui n'est pas du tubercule chez le tuberculeux : traumas, froid, infections associées, bacilloses non-folliculaires il y a donc mélange de deux notions différentes : 1° de lésions non-bacillaires prédisposant à la bacilliose et la préparant (succession de deux processus de nature différente) ; 2° de lésions bacillaires non-folliculaires précédant la formation du tubercule (continuation d'un processus de même nature). On sait quelles interminables et âpres disputes a soulevées cette question si mal posée.

Cette confusion était fatale avec la méconnaissance des bacilloses non-folliculaires et la preuve en est qu'elle dure jusqu'en 1884, alors même que le parasitisme de la tuberculose affirmé par Laënnec est démontré par Villemin et par Koch, lorsque le rôle de l'inflammation est prouvé par Cruveilhier qui fait la synthèse entre Broussais et Laënnec ; cet auteur admettait en effet que le tubercule était la réaction des tissus à un hétérogène (nous dirions à un parasite). Les hésitations successives de Hanot sont pleines d'enseignements, au début de l'article phthisie pulmonaire du Dictionnaire : Hanot dit en 1878 : « Je n'admets pas que le tubercule soit une lésion d'ordre inflammatoire », il se corrige lui-même en 1884, en tête de l'article tuberculose il écrit : « On exagérerait la réaction contre Broussais, le tubercule est une lésion d'ordre inflammatoire, mais je me hâte d'ajouter que c'est une inflammation spéciale, spécifique, très différente en fin de compte, de l'inflammation classique ordinaire ». Dans sa thèse d'agrégation (1884) il atteint la vérité. « Parasite pour Laënnec, pour Broussais, processus irritatif : c'est ainsi qu'on pourrait traduire et condenser en langage moderne les deux doctrines adverses. Et qui pourrait affirmer que le dernier travail sur ce sujet ne réunira pas dans sa conclusion, comme éléments essentiels et harmoniques, ces deux termes alors si contraires » (Hanot, p. 10). Il donne une définition qui est la nôtre : « le tubercule est une néoplasie inflammatoire spécifique ou pour mieux dire de cause spécifique » (Hanot, p. 42). « Ce qui est spécifique dans le tubercule, ce n'est donc pas la lésion anatomique, c'est-à-dire la façon dont réagit l'organisme, c'est l'agent dont la présence a déterminé cette lésion » (Hanot, p. 35).

En résumé :

Plusieurs auteurs, Cruveilhier avec son « inflammation spéciale » due à un « hétérogène », Cornil et Ranvier, Hanot avec son « inflammation de

cause spécifique » possèdent donc la vérité, mais même en 1884 de nombreux points restent obscurs : pour les anciens la réaction des tissus qui n'est pas encore du tubercule et qui précède le tubercule est de l'inflammation, c'est-à-dire, pour la plupart, un processus non tuberculeux, ce premier processus créerait à sa suite le tubercule qui en serait une sorte de complication. Pour nous au contraire, cette réaction est déjà de nature tuberculeuse, le bacille de Koch suscite d'abord une réaction non-folliculaire; tous les éléments du tissu y peuvent prendre part; puis au centre du nodule de réaction non-folliculaire, apparaît la dégénérescence épithélioïde, qui frappe indistinctement les éléments cellulaires, quelle que soit leur nature épithéliale ou conjonctive; le tubercule n'est que le stade ultime de la réaction non-folliculaire du début; il y a continuité de processus et non processus surajouté de nature différente; on voit quelles différences séparent la conception actuelle et la conception ancienne et l'on comprend que tant que l'on méconnaîtra les bacilloles non-folliculaires, on ne pourra arriver à l'exactitude. C'est donc la conception des bacilloles non-folliculaires qui éclaire le problème.

Une seconde fois la question du rôle de l'inflammation dans le développement du tubercule s'est posée à propos des pneumonies caséuses lors des premières découvertes du microscope, d'abord par la méthode des dissociations puis par la méthode des coupes : « Les Allemands, dit Hanot, (p. 15) reprenaient les idées de Broussais et les rééditaient sous le couvert du microscope avec un cachet plus scientifique et plus saisissant »; la pneumonie caséuse qui, pour Laënnec est une tuberculose infiltrée est pour eux une inflammation non tuberculeuse. La querelle reprit entre l'école française fidèle à Laënnec et l'école allemande. On se souvient des longues disputes qui ont rempli le xix^e siècle.

Tout nous semble clair avec la conception des bacilloles non-folliculaires : si la pneumonie caséuse a la structure des infiltrations pneumoniques sans formation tuberculeuse ni follicule, nous disons que la pneumonie bacillaire est non-folliculaire; si les lésions de la pneumonie caséuse sont un mélange de follicules et d'infiltrations pneumoniques, nous disons que le bacille de Koch a créé à la fois des tubercules (réactions folliculaires) et des infiltrations pneumoniques (réactions non-folliculaires); la nature bacillaire de la pneumonie caséuse ne fait aucun doute pour nous quelle que soit sa structure. Mais alors, avec la méconnaissance des bacilloles non-folliculaires, les questions les plus contradictoires étaient soulevées : « Si la pneumonie caséuse n'a pas de tubercule (et le fait est souvent exact), elle est une inflammation, et l'inflammation étant autre chose que de la tuberculose, la pneumonie caséuse n'est pas tuberculeuse, » c'est ainsi que raisonnait Virchow, pour qui, seule, une lésion possédant des tubercules, pouvait être de nature tuberculeuse, son erreur est logique en partant de sa définition fautive. « Si la pneumonie caséuse n'est pas tuberculeuse, les nodules et tubercules qui la parsèment ne sont pas de vrais tubercules », c'est ce que croit Addison lorsqu'il dit : « L'aspect granulique résulte simplement de ce que l'inflammation a atteint des

lobules ou des groupes d'alvéoles isolés, lesquels disséminés dans le poumon prennent ainsi l'aspect tuberculeux ; mais ces indurations granuleuses sont plus molles et plus souples que le tubercule ordinaire...» (p.16). Si la pneumonie caséuse est tuberculeuse, puisqu'il y a des lésions inflammatoires dites non tuberculeuses et des tubercules, c'est que l'inflammation (processus prétendu non-tuberculeux) donne du tubercule, Broussais l'avait proclamé, les Allemands et une partie de l'école française le soutiennent à nouveau. « La tuberculose est donc, dit Reinhardt, une inflammation et une inflammation qu'il n'y a pas lieu de différencier de l'inflammation ordinaire. » Reinhardt : (*Étude sur l'identité des dépôts tuberculeux avec les produits inflammatoires*, 1850). De tous côtés l'erreur se mélange à la vérité. Virchow a raison de soutenir que la pneumonie caséuse n'a souvent pas la structure du tubercule, mais que d'erreurs il tire de ce fait exact : erreur de tous les dualistes que la pneumonie caséuse n'est pas tuberculeuse, erreur que le tubercule n'est pas un produit de réaction inflammatoire des tissus et qu'il n'a « aucun point de contact ni avec la caséification ni avec la phtisie » (H, 18) ; erreur d'Addison que les nodules « de la pneumonie caséuse ne sont pas de vrais tubercules » ; erreur de Reinhardt que l'inflammation tuberculeuse ne se distingue pas des autres inflammations ! erreur de Niemeyer pour qui « le plus grand danger auquel est exposé un phtisique, c'est de devenir tuberculeux ». Et que d'autres encore, conséquences fatales de la méconnaissance des bacilloles non-folliculaires, et de la croyance d'un type exclusif anatomique de lésion tuberculeuse. Les successeurs de Laënnec qui par l'histologie soutiennent l'unité de la tuberculose n'échappent pas non plus à l'erreur, toujours parce qu'ils ne peuvent pas concevoir de bacilloles non-folliculaires : soutenant d'une part, que la pneumonie caséuse est tuberculeuse et d'autre part que le follicule est la seule lésion tuberculeuse, ils sont amenés à dire que toujours la pneumonie caséuse a la structure du follicule, que la pneumonie caséuse bacillaire non-folliculaire n'existe pas : « le substratum unique de la pneumonie caséuse, c'est la granulation tuberculeuse conglomérée, la pneumonie caséuse est tuberculeuse non seulement au point de vue diathésique mais au point de vue anatomique » (H, p. 29) et c'est là une erreur de fait : Virchow et surtout Cornil et Ranvier le démontrent.

Au lendemain même du triomphe de l'unité de Laënnec par Thaon, Grancher, etc., il persiste donc une confusion ; les auteurs allemands restent dans leur erreur anatomique, parce que les unicistes français n'ont pu leur expliquer l'origine des infiltrations pneumoniques : si l'on soutient avec vous disent-ils, que le follicule est la seule lésion tuberculeuse, la pneumonie caséuse qui souvent est non-folliculaire, n'est pas tuberculeuse. Histologiquement cette argumentation est exacte. Tant que les bacilloles non-folliculaires ne seront pas admises, ce dilemme persistera, et la discussion ne pourra être close puisque les deux camps ont tous deux inégalement raison. Aussi, faute de preuves microscopiques suffisantes, beaucoup restent opposants, et croient à la dualité malgré Villemin. « On en était réduit à dire dans les cas de pneumonie caséuse où les

granulations grises n'étaient pas apparentes, que ces granulations avaient précédé le processus pneumonique et avaient disparu pendant son évolution » (H, p. 9) et Jaccoud resté dualiste raillait ce tubercule virtuel qu'on admet sans le voir.

Au contraire avec la notion des bacilloses non-folliculaires tout s'explique et les discussions cessent : Cornil arrive à la vérité parce que précisément il admet des bacilloses non-folliculaires : « Cornil, dit Pilliet, (p. 12) affirme que la pneumonie lobulaire, distincte de la granulation est de nature tuberculeuse ; au lieu de se résoudre, elle évolue vers l'infiltration jaune et la formation de grandes cavernes. Hérard et Cornil sont donc unicistes sur le terrain de la pathogénie, et dualistes seulement sur le point de l'anatomie pathologique. » Rien n'est plus exact, unicistes en pathogénie ils affirment avec Laënnec que les deux lésions sont de même nature, que le bacille de Koch détermine tantôt du follicule, tantôt des réactions non-folliculaires ; dualistes en anatomie pathologique, ils reconnaissent avec Broussais, Virchow, Reinhardt, etc... que les lésions de la pneumonie caséuse et des tubercules ne sont pas histologiquement semblables. *La pneumonie caséuse a donc été la première tuberculose histologiquement atypique connue.*

Hérard et Cornil, Cornil et Ranvier restent l'exception, ils n'entraînent pas les autres auteurs, le doute persiste, conséquence fatale des dogmes admis. Il faudra que des bacilloses non-folliculaires soient acceptées pour que la question soit définitivement jugée. Avec la méconnaissance des bacilloses non-folliculaires, le dualisme était inévitable, avec la conception des bacilloses non-folliculaires toutes ces difficultés sont résolues : le bacille tuberculeux crée tantôt des tubercules (réactions folliculaires), tantôt des infiltrations pneumoniques (réactions non-folliculaires). Seule cette conception vient clore les discussions passionnées qui duraient depuis un siècle.

La deuxième question de Hanot est « **de l'inflammation pérituberculeuse** » en langage actuel **bacilliose non-folliculaire péri-folliculaire** (chapitre III). « Le tubercule est ordinairement accompagné, enveloppé d'une zone inflammatoire plus ou moins étendue, du mode aigu ou chronique », dit Hanot, et il passe en revue les multiples réactions inflammatoires pérituberculeuses aux poumons, bronches, larynx, plèvres, péritoine, péricarde, méninges, buccopharynx, œsophage, estomac et intestin, cœcum, rectum et anus, organes génitaux, etc.

En langage historique moderne nous dirions les follicules sont presque toujours, sinon toujours entourées d'une zone bacillaire de réaction non-folliculaire. La longueur de cette liste prouve que les anciens auteurs connaissaient la fréquence des réactions inflammatoires pérituberculeuses, qu'ils leur attachaient une grande importance ; mais nous allongerions singulièrement la liste d'Hanot si nous avions à la refaire, car nous y ajouterions, en leur donnant la première place, le foie, les reins, l'encéphale, la peau, dont les localisations tuberculeuses étaient alors mal connues et que Hanot ne fait que citer : « Les parenchymes, dit-il, le foie, le

rein, le cerveau, etc., semblent des terrains moins propices à la formation tuberculeuse, et l'histoire clinique ou anatomique de ces organes est assez restreinte et assez effacée, il en est de même, partant, pour l'inflammation pérituberculeuse » (II, 82).

Ces faits de réactions pérituberculeuses non-folliculaires n'avaient donc pas échappé aux anciens auteurs, mais leur interprétation restait hésitante; ils discutent « si ces lésions pérituberculeuses sont purement réactionnelles, si elles n'ont pas quelquefois une signification plus élevée, si elles ne sont pas elles aussi de véritables manifestations tuberculeuses » (II, 45-46). « De nature spécifique pour les uns, ces réactions sont considérées au contraire par les autres comme banales, concomitantes, d'origine purement réactionnelle » (II, p. 21). Rares sont les auteurs qui « veulent voir dans ces poussées embryonnaires de véritables tubercules infiltrés embryonnaires réduisant ainsi considérablement la sphère de l'inflammation pérituberculeuse » (II, p. 87). « Si bien que dans une foule de circonstances, il est impossible de décider d'une façon précise, où s'arrête l'inflammation tuberculeuse et où commence l'inflammation du voisinage » (II, 28). La plupart croient à un processus différent de la tuberculose. Même si l'on admet qu'elles soient de nature tuberculeuse, on discute si les réactions inflammatoires pérituberculeuses précèdent ou suivent la formation du tubercule. « La première idée qui vient à l'esprit, qui est la plus simple, la plus rationnelle, la plus facilement acceptable... est que ces inflammations sont le résultat de l'irritation exercée autour de lui par le tubercule. De telle façon que ces phlegmasies devraient être appelées post-tuberculeuses, s'il n'y avait pas lieu de supposer que, dans un certain nombre de cas, elles ont précédé le tubercule » (II, p. 45). Quelle incertitude !

Toutes ces questions sont minutieusement et longuement discutées à chaque organe et pour chacune de ses réactions, tant « au point de vue anatomo-pathologique que clinique ». Ce problème de l'inflammation pérituberculeuse avait donc été l'un des premiers posés : Cruveilhier lui donnait même une importance exagérée : « Le danger des tubercules pulmonaires est moins dans la tuberculisation elle-même que dans l'inflammation aiguë ou chronique... envahissant les parties des poumons intermédiaires aux tubercules » (t. IV, p. 558); et plus loin (p. 558) il allait jusqu'à dire : « Je considère comme parfaitement démontrée la proposition suivante à savoir : que tous les changements qui se passent dans les poumons tuberculeux sont étrangers aux tubercules eux-mêmes, et la conséquence d'un travail morbide phlegmasique qui se produit dans les tissus environnants. »

A sa suite, tous les phthisiologues reprennent et résolvent différemment la question. Ces réactions péri-tuberculeuses furent, parmi les bacilloses non-folliculaires, les premières connues et les mieux étudiées par les auteurs qui les méconnaissaient. En effet, c'étaient les plus évidentes des réactions non-folliculaires de la bacilliose, celles qui ne pouvaient échapper du fait de la présence de tubercules au milieu d'elles. On les décrit longuement : Hanot après y avoir consacré quarante-cinq pages, le chapitre le plus long de sa thèse, est loin d'avoir épuisé tous les exemples : « Inutile, dit-il, de

poursuivre ce résumé à propos des autres tissus et organes, il ne modifierait pas les quelques conclusions générales que nous venons d'esquisser, à savoir : que les inflammations varient de mode et d'intensité suivant les organes et les tissus; qu'à des lésions tuberculeuses minimales peuvent répondre des inflammations non-spécifiques, étendues et de nature différente; que ces inflammations péri-tuberculeuses jouent souvent un rôle plus important, au moins en symptomatologie que les lésions tuberculeuses elles-mêmes » (H, 88).

Mais si les classiques discutent la question longuement et lui attachent une grande importance, ils ne la résolvent pas et Hanot reste dans une prudente réserve. Cette impossibilité de trancher le débat et de convaincre ses adversaires était une conséquence fatale du dogme de la spécificité du follicule et de la méconnaissance des bacilloses non-folliculaires; en effet puisque le follicule tuberculeux est la seule lésion tuberculeuse possible, la zone de réaction non-folliculaire autour du follicule ne peut être de la tuberculose, ce n'est qu'une inflammation réactionnelle des tissus à l'irritation que crée le corps étranger du tubercule, c'est un processus surajouté, non tuberculeux. Si l'on admet que cette réaction non folliculaire péri-tuberculeuse est tuberculeuse, on tombe en contradiction avec la définition classique de la tuberculose et l'on ne comprend plus. A peu près seuls, Cornil et Ranvier admettaient que ces réactions non-folliculaires péri-tuberculeuses étaient tuberculeuses; ils pouvaient le faire parce qu'ils ne croyaient plus à la spécificité du follicule, parce qu'ils ne répugnaient pas à l'idée des réactions tuberculeuses non-folliculaires. Mais ils étaient l'exception, ils ne convainquaient pas la foule des auteurs. Hanot en 1884 hésite à trancher, bien qu'il tende à se ranger près de Cornil et Ranvier; il indique même la méthode des inoculations qui seule viendra clore le débat, mais il n'ose conclure et de la lecture des ouvrages de l'époque on garde la même impression d'incertitude.

Les exemples de ces discussions sont nombreux, je n'en veux développer qu'un seul emprunté à la pathologie pulmonaire et qui fut le plus discuté : les pneumonies péri-tuberculeuses. « C'est en effet au poumon que se sont concentrés les efforts des anciens anatomo pathologistes, entraînés par les exigences de la clinique à négliger quelque peu d'autres organes où l'étude eût été plus facile et plus fructueuse au point de vue spécial où nous sommes placés. » (Hanot, p. 46).

Tous les auteurs décrivent la réaction pneumonique « catarrhale » développée autour des tubercules. « Elle est caractérisée par la congestion du réseau vasculaire de l'alvéole, par le gonflement des cellules épithéliales pariétales dont quelques-unes détachées occupent la cavité même de l'acinus. Celles-ci sont généralement volumineuses, globuleuses ou irrégulièrement polyédriques; elles sont chargées de granulations grasses, elles peuvent présenter 3, 4 ou 5 noyaux. Plus tard elles présentent des altérations diverses, elles sont creusées de cavités à contenu séreux ou colloïde, ou bien restent pleines, mais sont beaucoup plus réfringentes et offrent un éclat vitreux » (Cornil et Ranvier). Dans les alvéoles sont infiltrées des cellules lymphatiques et des globules rouges, mais ces éléments peuvent

manquer. « Tantôt, la pneumonie catarrhale est exactement disposée en zone mince autour de la granulation tuberculeuse ou d'un tubercule plus volumineux ; tantôt elle prend une extension beaucoup plus considérable et peut envahir plusieurs lobules contigus. Dans ce dernier cas, elle peut affecter la forme broncho-pneumonique à nodules serrés ou pseudo-lobaires et ne contenir qu'un très petit nombre de granulations tuberculeuses » (Cornil et Ranvier). Cette « pneumonie péricatarrhale catarrhale ne diffère donc en rien, au début, de la pneumonie catarrhale ordinaire », c'est là un fait que personne ne conteste. Il en est de même de la pneumonie fibrineuse développée autour des tubercules. « La pneumonie fibrineuse péricatarrhale offre des caractères histologiques identiques à ceux de la pneumonie fibrineuse franche : même exsudat composé de fibrilles très nettes ; mêmes cellules lymphatiques incluses dans les mailles du réseau. » (Cornil et Ranvier). On ne conteste guère non plus que la réaction péricatarrhale peut être plus étendue et que même les granulations peuvent manquer. « Dans la première (forme), bien qu'étendue la pneumonie catarrhale présente encore de place en place des granulations tuberculeuses ; dans la seconde elle en est absolument privée » (H, 47). « Plus étendue, la pneumonie fibrineuse contient peu de granulations tuberculeuses ; enfin pseudo-lobaire ou lobaire elle semble évoluer pour son propre compte et parfaitement indépendante de toute production étrangère » (H, 49). Tels sont les faits d'après les spécifistes eux-mêmes, on ne pouvait mieux voir et mieux décrire les réactions non-folliculaires péricatarrhales et paratuberculeuses indépendantes des tubercules.

Mais l'interprétation de ces faits prête à des discussions sans fin : est-ce un processus surajouté, une phlegmasie secondaire, ce que la bactériologie appellera une infection broncho pneumonique coccienne, associée ou secondaire ? quelques auteurs le discutent encore aujourd'hui, bien que la toute récente et remarquable thèse d'Halbron vienne affirmer le peu d'importance des infections secondaires dans la tuberculose. Est-ce « une dépendance du tubercule ? » Expression bien imprécise, réaction d'irritation analogue à celle que produirait un corps étranger toxique ? Est-ce vraiment une réaction de nature tuberculeuse ?

L'évolution de ces lésions est non moins discutée. Se résout-elle ? passe-t-elle à l'état fibreux ? Se caséifie-t-elle ? « Les auteurs diffèrent beaucoup sur la manière de comprendre le passage de la pneumonie catarrhale (et de la pneumonie fibrineuse) à l'état caséux » (Hanot, p. 48). Les uns (Cornil, Ranvier, Thaon) admettent la transformation caséuse sur place. « Ce qui est spécial à cette pneumonie, disent MM. Cornil et Ranvier dans la dernière édition de leur *Manuel*, c'est qu'elle ne se résout pas, et qu'elle passe souvent à l'état caséux. Autour des granulations tuberculeuses, dans une étendue plus ou moins grande, le tissu pulmonaire hépatisé devient gris, sec, compact, finement granuleux, et ne donne plus de liquide quand on le racle. Des lobules de pneumonie caséuse tout à fait analogues existent aussi sans qu'il y ait de granulations tuberculeuses dans leur intérieur. » « ... D'autres auteurs (Grancher, Charcot) n'admettent pas cette transformation directe de la pneumonie... Il y aurait dans l'esprit de ces auteurs substitution d'un tissu véritablement tuberculeux à

une inflammation pneumonique banale et la caséification s'expliquerait alors facilement » par l'envahissement de la zone pneumonique par les tubercules (Hanot, p. 18). « Jamais, pour eux, la pneumonie catarrhale ne se transformerait *in situ* en pneumonie caséreuse, sans l'action du tissu tuberculeux » (Hanot, p. 49), ces derniers auteurs étaient logiques avec eux-mêmes, la seule lésion tuberculeuse étant le follicule, il fallait ce follicule ou tubercule pour que la lésion caséreuse fût de la tuberculose, l'erreur était fatale.

La même confusion et les mêmes divergences se retrouvent en clinique. » Et voilà pourquoi les auteurs ont professé des opinions si contradictoires à ce sujet ; « MM. Hérard et Cornil, Jaccoud avec Cruveilhier mettent dans le tableau clinique la pneumonie au premier plan, tandis que M. Charcot, avec Laënnec, est d'avis que, dans la règle, le processus de destruction et les symptômes principaux de la phtisie sont indépendants de l'élément pneumonie. » On ne sait quelle est la part de l'inflammation péricuberculeuse et du tubercule, quels sont les signes de la première et du second, « quelle a été la période propre à la phlegmasie péricuberculeuse et quand a commencé la transformation en tubercule ». Hanot cherche le diagnostic entre la pneumonie péricuberculeuse et la pneumonie intercurrente. Diagnostic important car leur gravité serait très différente suivant les auteurs. « Clarke dit que jamais la pneumonie ne manque d'aggraver la maladie, que fréquemment elle change une phtisie latente en une maladie rapidement mortelle ». Andral est du même avis. MM. Hérard et Cornil déclarent que la pneumonie qui succède au tubercule constitue la lésion la plus grave de la tuberculose. Jaccoud insiste sur la gravité des poussées broncho-pneumoniques, au contraire Grisolle, Louis affirment leur curabilité. Evidemment ces auteurs parlent de faits différents, les uns qui croient à la bénignité n'ont en vue que des pneumonies et infections coccidiennes curables, les autres ont le souvenir des terribles broncho-pneumonies tuberculeuses qui ne pardonnent pas.

En anatomie, en clinique, partout règnent l'incertitude et la confusion.

On conçoit devant tant de contradictions que Hanot finisse par avouer qu'« à l'heure actuelle ce sont là questions inextricables » (Hanot, page 55). Même dans la prétention de vouloir trancher la question par l'évolution existe une inexactitude : Hanot pense que « l'évolution résoudra toujours la question. La phlegmasie péricuberculeuse se terminera plus ou moins rapidement par la résolution ou par la mort ou bien elle se caséifiera à son tour ». La réaction tuberculeuse au contraire se caséifie constamment (Hanot, page 55). Mais vouloir faire de toute réaction bacillaire une lésion grave comme est la caséification, c'est rester sous la conception de la phtisie d'Hippocrate maladie destructive, nous savons maintenant que des infiltrations bacillaires peuvent se résorber sans détruire, l'exemple le plus frappant est le nodule de lichen scrofulosorum qui guérit si souvent sans laisser de cicatrice. On ne peut donc adopter comme critérium des lésions tuberculeuses, leur tendance à s'aggraver. La confusion est des plus grandes et l'on ne peut s'en dégager. La plupart des auteurs avouent leur impuissance.

Presque seuls Cornil et Ranvier ont des réactions périltuberculeuses non-folliculaires une conception exacte, ils savent distinguer les tubercules et les réactions périltuberculeuses tout en affirmant la nature tuberculeuse des uns et des autres, ils identifient la réaction pneumonique périltuberculeuse à l'infiltration de Laënnec, ils reconnaissent l'indépendance des deux réactions et ils ont vu des pneumonies où manquaient même les tubercules : « L'exsudat fibrineux peut sans aucun doute rester en cet état pendant un temps assez long, que nous ne pouvons préciser, mais qui excède assurément de beaucoup la durée de l'hépatisation fibrineuse de la pneumonie aiguë. La pneumonie fibrineuse à l'état d'hépatisation grise et semi-transparente et à l'état caséux répond fidèlement, par ses caractères microscopiques à l'infiltration grise semi-transparente et à l'infiltration jaune de Laënnec ; parfois ces masses de pneumonie présentent très peu de tubercules ou même n'en possèdent point. » La caséification ne leur apparaît pas comme un processus spécifique mais comme une variété de nécrose qui est l'aboutissant de processus différents : tuberculeux, lépreux, syphilitique, etc., ils admettent la transformation directe de l'infiltration pneumonique en caséum et ils refusent de croire avec Charcot qu'il faut constamment l'envahissement des tubercules, l'intermédiaire d'un tissu tuberculeux folliculaire pour aboutir à la caséification. Ces auteurs avaient donc raison sur tous les points et cette conception exacte et claire ne leur était possible que parce qu'ils en étaient arrivés à admettre que les réactions non-folliculaires « appartiennent à la même maladie générale que la granulation ». Étant à peu près seuls à admettre les réactions non-folliculaires, ils étaient aussi les seuls à trancher avec raisons à l'appui.

Mais Cornil et Ranvier n'arrivaient pas à convaincre leurs adversaires parce que ceux-ci ne pouvaient pas admettre des faits contraires à leurs théories, il aurait fallu qu'ils cessent de croire à la spécificité du follicule, or, c'était leur critérium de la tuberculose. Aussi n'est-ce qu'affirmations sans preuves à l'appui, hésitations et négations, découlant logiquement de théories fausses ; nous en trouvons la preuve dans les hésitations de Hanot en 1884 : il approche de la vérité en maints endroits. « Est-il interdit de supposer que l'agent provocateur n'épuise pas toute son action dans la zone tuberculeuse, agit sur le voisinage, et que là, en moins grand nombre, moins actif, ou sur un terrain plus résistant, il suscite des altérations moins spécifiées anatomiquement. Ces altérations formeraient le groupe des pneumonies périltuberculeuses, depuis la pneumonie lobaire jusqu'à la pneumonie caséuse, qui serait comme l'intermédiaire entre la pneumonie d'aspect banal et le tubercule proprement dit » (Hanot, p. 105). Il indique même les méthodes qu'à l'heure actuelle nous employons. « D'ailleurs une telle question est peut-être susceptible d'une solution indiscutable ; on n'aurait qu'à examiner microscopiquement ces pneumonies, après avoir soumis le tissu aux procédés de coloration usités en pareil cas, et l'on rechercherait s'il ne contient pas l'agent infectieux sous une forme, sous des aspects qui expliquent les différences dans la réaction. On pourrait recourir également aux inoculations méthodiques » (II, p. 106). Mais il ne tranche pas et dans plusieurs de ces résumés l'erreur persiste (H, p. 55).

Donc malgré Cornil et Ranvier, la vérité ne s'impose pas; même en 1884 l'erreur persiste, fatale, parce que les bacilloses non-folliculaires restent méconnues.

Seule la conception des bacilloses non-folliculaires va dissiper ces erreurs et ces confusions. Il ne fallait plus croire que la seule lésion tuberculeuse possible était le follicule pour admettre la nature bacillaire des réactions pérítuberculeuses dites inflammatoires, il fallait reconnaître que le germe tuberculeux pouvait provoquer à la fois du follicule et des réactions non-folliculaires. Avec cette conception nouvelle, tout s'éclaire : le bacille tuberculeux apporté le plus souvent par les vaisseaux sanguins détermine à son point d'arrêt des réactions vasculaires, de la diapédèse poly et mononucléaire et l'inflammation de tous les tissus : vascularite, bronchiolite, alvéolite, tout concourt donc à la défense contre le bacille ; au début la réaction est non-folliculaire, c'est une infiltration et une réaction pneumonique, une alvéolite. Puis, pour des raisons que nous avons précisées ailleurs, certains éléments cellulaires, au centre de la réaction, subissent la dégénérescence épithélioïde, il en résulte un follicule; les éléments cellulaires environnants, qui ne subissent pas cette dégénérescence, constituent la zone inflammatoire pérítuberculeuse des anciens. Cette zone peut revêtir tous les aspects anatomiques des broncho-pneumonies, parce que le bacille de Koch est capable de provoquer toutes les réactions connues. Mais cette formation de follicules, pour être très fréquente, n'est pas une nécessité; la dégénérescence épithélioïde, qui n'est qu'un des modes contingents de la tuberculose, peut être discrète, ne se faire qu'en des rares points, les follicules seront alors disséminés dans une large nappe de réactions pneumoniques; la dégénérescence épithélioïde peut même manquer, la lésion sera uniquement une réaction pneumonique bacillaire sans follicules. On comprend que, si la caséification peut être le résultat de la dégénérescence épithélioïde progressive du centre des formations folliculaires, elle peut être aussi bien le résultat de la nécrose brutale des réactions pneumoniques non-folliculaires, sans intermédiaire de dégénérescence épithélioïde, sans la substitution de formations nodulaires folliculaires. En résumé, toutes les modalités des réactions pérítuberculeuses et pérífolliculaires, non-folliculaires, s'expliquent aisément si l'on admet que follicules et réactions non-folliculaires sont les unes et les autres des réactions bacillaires, que le follicule n'est que la dégénérescence épithélioïde d'un amas nodulaire de cellules au milieu de la réaction non-folliculaire du début, qu'il n'est qu'un processus contingent nullement nécessaire. On voit que seule la conception des bacilloses non-folliculaires vient expliquer toutes les difficultés d'interprétation qu'apportaient fatalement les doctrines anciennes, que seule elle clôt définitivement toutes les discussions sur les réactions pérítuberculeuses en général et sur les réactions pneumoniques en particulier, c'est assez dire son importance !

J'ai choisi et développé cet exemple classique des réactions pérítuberculeuses pneumoniques parce que ce fut le plus discuté par les anciens. Cette discussion suffit, il est inutile de la recommencer pour les multiples exemples sur lesquels se querellaient les classiques; je me contenterai d'en faire la liste.

C'est toujours le même état d'esprit et la même méconnaissance des

bacilloses non-folliculaires ; aussi sont-ce les mêmes divergences, les mêmes erreurs : — à l'appareil respiratoire, pour les pneumonies scléreuses, que viennent de cataloguer Renaut et Bard, pour les bronchites et les laryngites, où Cornil et Ranvier, Rindfleisch décrivent minutieusement les « lésions inflammatoires qui *coïncident* avec les tubercules », pour les pleurésies où la confusion règne ; — à l'appareil digestif, pour les « inflammations » du pharynx à propos desquelles Hanot cite les nombreux travaux de « Isambert, Koch, Bucquoy, Martineau, Laveran, Spillmann, H. Barth » ; pour les glossites si bien étudiées par Cornil et Ranvier, par Nedopil ; pour les gastrites péricuberculeuses que viennent de signaler Rilliet et Barthez, Talamon et Balzer ; pour « les phlegmasies » et les inflammations de l'intestin grêle qui, d'après les classiques, « jouent dans la tuberculose un rôle beaucoup plus important que les lésions de toutes les autres parties du tube digestif » ; — aux séreuses, plèvres, péricubine, péricarde et surtout aux méninges, où il y a « disproportion à l'avantage de l'inflammation péricuberculeuse entre les produits phlegmasiques et les tubercules réduits quelquefois à quelques granulations grises perdues au milieu de néomembranes épaisses et étendues », etc... Ce sont toujours les mêmes disputes, les mêmes confusions : La sclérose pulmonaire est-elle l'enkystement mécanique d'un corps étranger ou un processus tuberculeux, un tuberculome scléreux ? est-ce un processus de guérison, est-ce une lésion tuberculeuse « capable de suppurer et de s'ulcérer » ? Les bronchites aiguës et chroniques sont-elles tuberculeuses, sont-elles le résultat de l'irritation due à la stagnation des crachats, sont-elles « constitutionnelles » ? Ce que Cornil démontre être une laryngite bacillaire non-folliculaire, Jaccoud l'appelle « laryngite des tuberculeux ou catarrhe chronique *simple* qui peut aboutir à l'ulcération sans que le larynx contienne un seul tubercule », est-ce une tuberculose, ou plutôt n'est-ce pas, avec Louis, « une altération purement inflammatoire » non tuberculeuse dont la cause est « l'irritation produite par le passage des crachats » ? C'est ce qu'admet Jaccoud en y ajoutant l'influence de la toux répétée. Ces questions se répètent pour les muqueuses digestives avec les mêmes erreurs : on croit que les inflammations péricuberculeuses des muqueuses sont « particulièrement ulcératives ». Aux séreuses, l'obscurité des doctrines classiques par contraste avec la lumière que vient d'y jeter Landouzy, nous semble encore plus grande : la pleurésie sèche est-elle tuberculeuse ? est-elle toujours précédée du développement de granulations tuberculeuses ? dépourvue de granulations, n'est-elle pas « le résultat de la propagation du processus inflammatoire qui s'est développé au voisinage des lésions tuberculeuses du poumon » ? La pleurésie sérofibrineuse est-elle une tuberculose primitive et localisée de la plèvre, ce qu'enseigne déjà Landouzy ? « Elle doit être regardée plutôt comme une véritable complication » de la tuberculose... « Et alors la phlegmasie séreuse est-elle la conséquence d'une poussée congestive ou inflammatoire qui s'est faite autour des tubercules des poumons ? » ou est-elle provoquée « simplement par les granulations de la plèvre » ? La pleurésie suppurée, où les anciens ne savent pas distinguer la pleurésie tuberculeuse et les pleurésies purulentes coccien-

nes et bactériennes, a-t-elle la tuberculose « comme cause principale » ? ou la tuberculose n'a-t-elle « qu'un rôle très effacé dans la production de cette affection » ? Au péritoine, les fausses membranes sont-elles secondaires aux granulations, ou envahies secondairement par elles ? Cette inflammation pseudo-membraneuse est-elle de même nature que les granulations, ou n'est-ce pas une « phlegmasie concomitante » qui « détermine parfois aussi des granulations inflammatoires (non tuberculeuses) décrites pour la première fois par Andral et Gendrin » ? est-ce une péritonite chronique simple ? Aux méninges, les méningites, que nous appelons méningites bacillaires non-folliculaires et qui « ne diffèrent, disent Cornil et Ranvier, des produits inflammatoires de la méningite simple que par la présence de tubercules (l'exsudat est le même dans les deux maladies) », sont-elles tuberculeuses ; sont-ce des « inflammations secondaires » ? Qu'est l'adénite scrofuleuse par rapport à l'adénite tuberculeuse ? « On a dit que l'inflammation pérituberculeuse constituerait le caractère différentiel principal entre l'adénite scrofuleuse et l'adénite tuberculeuse. L'inflammation concomitante semblerait démontrer que dans l'adénite dite scrofuleuse par opposition à l'adénite tuberculeuse avérée, l'évolution est plus lente, que ce terrain résiste mieux à l'envahissement par la lésion spécifique » (II, 81-82). La liste de ces discussions pourrait être indéfiniment prolongée, elle montrerait les mêmes erreurs et la même confusion.

Toutes ces erreurs n'ont pas été relevées dans des ouvrages surannés, elles sont des citations de la thèse de Hanot qui ne date que de 1884. Toutes sont dues à la méconnaissance des bacilloses non-folliculaires, à la confusion constante sous le terme univoque d'inflammation de ces bacilloses non-folliculaires et des processus associés à la bacilliose mais non bacillaires. « C'est toujours, dit Hanot, la même influence des idées régnantes sur la constitution intime du tubercule, c'est toujours la même influence perturbatrice d'une terminologie incertaine » (II, 57). Et toujours on pourrait, reprenant une à une ces discussions, les éclairer avec la conception des bacilloses non-folliculaires, rectifier les erreurs, reconnaître ce qu'elles contenaient d'exact.

Grâce à la compréhension des bacilloses non-folliculaires, toutes ces discussions sont enfin closes : le bacille de Koch produit tantôt des follicules, tantôt des réactions non-folliculaires, la réaction périfolliculaire non-folliculaire est de même essence que le follicule. Loin d'opposer les réactions non-folliculaires pérituberculeuses et les tubercules ou réactions folliculaires, nous les relient par d'innombrables intermédiaires. La question, qui depuis Cruveilhier jusqu'après Hanot était restée pendante, est tranchée ; elle n'a plus pour nous l'importance capitale que lui accordaient les anciens, car elle n'est plus pour nous une question doctrinale ; elle ne tient plus de place que dans nos historiques ; on ne la cite plus que dans nos démonstrations par la méthode des intermédiaires, alors qu'elle remplissait des chapitres entiers des livres classiques. Cette clarté n'a pu être obtenue que grâce à la conception des bacilloses non-folliculaires, c'est assez dire son importance capitale.

La troisième question est « **de l'inflammation indépendante du tubercule chez le tuberculeux** » (en langage actuel: *bacilliose non-folliculaire (extrafolliculaire) combinée à la tuberculose*). « En dehors des inflammations péricuberculeuses que nous venons de passer en revue, dit Hanot, il en est d'autres qui se produisent au cours de la tuberculose et particulièrement dans la phtisie chronique » (H, 90). Ce sont les « inflammations » c'est-à-dire en style de l'époque, toutes les lésions qui ne possèdent pas le tubercule et que l'on rencontre à l'autopsie des tuberculeux. La fréquence de ces lésions était trop grande aux autopsies des tuberculeux pour ne pas frapper: les anciens avaient remarqué et Hanot cite les broncho-pneumonies et bronchites, les laryngites, les pleurésies, péricardites et méningites, les dégénérescences granulo-graisseuses et la stéatose du foie, l'amylose, les néphrites... Les découvertes modernes ont singulièrement allongé cette liste où sont passées sous silence, toutes les scléroses.

Mais là où nous distinguons tantôt des processus non tuberculeux associés à la tuberculose, et tantôt des bacillooses non-folliculaires, les anciens (ne pouvant comprendre par définition qu'il existe des tuberculoses sans follicule) ne voient que des processus non tuberculeux, des « phlegmasies cachectiques, banales intercurrentes » (H, 91). Hanot pose dès le début (p. 90): « La diminution du champ respiratoire, les altérations des organes hémato-poïétiques, l'état fébrile prolongé, la résorption putride, conséquence des ulcérations, etc., toutes ces influences, envisagées en dehors de toute spécificité tuberculeuse, troublent profondément la nutrition; et les divers tissus, les divers organes peuvent être atteints ainsi, par contre-coup, dans des proportions, avec des modalités qui varient suivant la période, la gravité du processus tuberculeux, suivant la prédisposition, les antécédents morbides du sujet. Sans doute ce sont ordinairement des lésions marasmatiques qui se produisent: atrophies, dégénérescences fibreuse, amyloïde et graisseuse. Ce peuvent être aussi de véritables phlegmasies, et comme elles ne sont pas nécessairement contiguës aux tubercules, ou comme elles se développent dans les zones tuberculeuses longtemps après leur formation, leur indépendance à l'égard de la spécificité est peu douteuse. Leur histoire clinique montre bien qu'il s'agit là simplement de phlegmasies cachectiques, comme il s'en produit incidemment dans toutes les affections chroniques et surtout à leur période avancée terminale. »

Pour eux donc, nos bacillooses non-folliculaires, étaient de « l'inflammation », c'est-à-dire des processus intercurrents, accidentels..., non-tuberculeux. Pour prendre des exemples: nos méningites bacillaires non-folliculaires étaient des « méningites simples », « une méningite non-tuberculeuse chez un phtisique » (H, p. 97). On admettait que « sous l'influence de la prédisposition inflammatoire propre aux tuberculeux » les méninges « peuvent s'enflammer au cours de la diathèse tuberculeuse » et l'on distinguait, comme deux processus de nature différente, la méningite simple et la méningite tuberculeuse. Autre exemple: les pleurésies sont appelées: « inflammations cachectiques des séreuses », pleurésie secondaire des tuberculeux, etc..., ce ne sont pas des tuberculoses! les spécifistes mélangent, dans leur processus univoque de l'inflammation,

les processus non-tuberculeux associés à la tuberculose (tels que les pneumonies et broncho-pneumonies coccienues intercurrentes, les phlébites streptococciques...), et les bacilloles non-folliculaires.

Ces erreurs étaient fatales, avec leur conception de l'inflammation qui confondait dans un même processus tout ce qui n'était pas du tubercule chez le tuberculeux, et avec leur définition de la tuberculose qui affirmait la spécificité du follicule. En effet, posant par définition que le follicule et le tubercule sont les seules lésions de la tuberculose, ils ne peuvent concevoir la possibilité de lésions tuberculeuses qui soient dépourvues de follicules et de tubercules ; par principe ils sont forcés de nier les bacilloles non-folliculaires. Trouvant ces lésions à l'autopsie des tuberculeux, ils les croient des processus surajoutés non-tuberculeux, parfois pré-tuberculeux précédant et favorisant le développement de la tuberculose, plus souvent post-tuberculeux et ils expliquent leur fréquence, qui les a frappés, par l'état cachectique des phthisiques favorisant le développement de toutes les maladies. Ils méconnaissent complètement ces faits, car ils étaient beaucoup plus éloignés du tubercule que les inflammations péri-tuberculeuses dont beaucoup d'auteurs commençaient à admettre la nature tuberculeuse, et aucune forme de transition ne leur permettait de les rattacher à la tuberculose. Leur erreur était logique puisque ces faits contredisaient leurs conceptions théoriques de la tuberculose. Ce chapitre de Hanot est un chapitre d'attente, il est un des plus courts, n'ayant que douze pages.

La confusion va durer jusqu'au triomphe de la conception des tuberculoses atypiques. Quelques auteurs à peine entrevoient la nature bacillaire des lésions non-folliculaires, Rilliet et Barthez, Hérard et Cornil à propos des méningites prétendues « simples », Cornil et Ranvier à propos des pneumonies, broncho-pneumonies, bronchites et laryngites des tuberculeux. Cornil et Ranvier avec leurs élèves sont parmi les rares anatomistes qui reconnaissent ces « tuberculoses sans tubercules »... « leurs caractères anatomiques, disent-ils à propos de la pneumonie bacillaire non-folliculaire caséeuse, les rapprochent des inflammations aiguës et chroniques, dues à tout autre cause beaucoup plus que des tubercules... » Renaut, élève de Ranvier, vient de reproduire expérimentalement de telles lésions, il a obtenu chez le cobaye une « épiploïte catarrhale et fibrineuse » qui, quoique d'origine tuberculeuse est « dépourvue de toute granulation » ; cet auteur ne manque pas d'insister « sur l'absolue identité de cette inflammation intercalaire avec la pneumonie catarrhale fibrineuse décrite pour la première fois par Ranvier en 1870-1871 ». Je trouve encore dans le livre de Pidoux : *Études générales et pratiques sur la phthisie* (2^e édition, 1874) un passage singulièrement hardi : « Les inflammations étendues à un si grand nombre d'organes dans la phthisie, intestin, foie, bronches, etc... ont la plus grande importance au point de vue de la nature de la tuberculose et de la place qu'elle doit occuper dans les nosologies, car bien évidemment ces phlegmasies, quoiqu'elles ne soient pas caractérisées anatomiquement par la présence d'un produit tuberculeux quelconque, n'en reconnaissent pas moins pour principe la même diathèse ; elles en sont des manifestations congénères » (p. 102). « Même

diathèse » dans le langage d'alors n'est-ce pas dire : même agent pathogène. Pidoux atteint la vérité précisément parce qu'il renonce au dogme de la spécificité du tubercule et du follicule, parce qu'il admet qu'une lésion peut être de nature tuberculeuse sans montrer le tubercule à l'examen anatomique. C'est ce que fera plus nettement Landouzy en prouvant que ces bacilloses non-folliculaires existent non seulement à l'autopsie du phtisique, ce que croyait Pidoux, mais encore en dehors de toute tuberculose avérée. En fait, la plupart des auteurs hésitent : Hanot commence par affirmer sans restriction les erreurs classiques au début de son chapitre IV (p. 90 et 91) puis il pressent la vérité (p. 101 et 94) :

« Ces inflammations intercurrentes, banales, cachectiques au cours de la tuberculose, nous les admettons, et il faut les admettre. Mais elles ne doivent être acceptées comme telles que sous le couvert d'un examen microscopique suffisant, car le tubercule, dans certaines conditions, à certains moments de son évolution, peut passer inaperçu au milieu de l'inflammation périphérique ou être confondu avec des processus inflammatoires purs et simples. Ce contrôle est d'autant plus indispensable qu'on remarque, à la lecture des observations résumées précédemment, que les inflammations secondaires affectent souvent le même siège, la même évolution, le même aspect anatomique que les inflammations tuberculeuses » (H, p. 101). « Et, il faut bien l'avouer, la chose ne sera pas toujours facile. Aujourd'hui, qu'on admet généralement que le tubercule peut se présenter sous forme d'infiltrations embryonnaires entre les éléments anatomiques préexistants, comment différenciera-t-on histologiquement une inflammation à la période embryonnaire, d'un tubercule embryonnaire, infiltré ? Seule l'application des procédés d'inoculations méthodiques apportera peut-être un jour la lumière sur ce point. La même difficulté pourra se présenter si l'on veut différencier l'état inflammatoire chronique du tubercule qui a subi la transformation fibreuse » (H, p. 94). Il indique les méthodes qui seules permettront de résoudre le problème : « D'ailleurs une telle question est peut-être susceptible d'une solution indiscutable ; on n'aurait qu'à examiner microscopiquement ces pneumonies, après avoir soumis le tissu aux procédés de coloration usités en pareil cas, et l'on rechercherait s'il ne contient pas l'agent infectieux sous une forme, sous des aspects qui expliquent les différences dans la réaction. On pourrait recourir également aux inoculations méthodiques » (H, 106). Après bien des hésitations Hanot finit par souscrire à la conception si neuve de Pidoux (p. 102), mais malgré tout il se dégage mal, il croit toujours à la spécificité du follicule et pense que l'examen histologique peut trancher la question, quel progrès il fera plus tard en dénonçant avec Gilbert la nature bacillaire des cirrhoses du foie.

De tous ces faits isolés et bientôt étouffés, une doctrine nette ne se dégage pas et l'on est encore loin des conceptions si nouvelles de Landouzy, que déjà pourtant cet auteur enseigne aux élèves depuis deux ans. Landouzy répète qu'une lésion peut être de nature tuberculeuse bien qu'elle ne contienne pas la signature anatomique du tubercule et du follicule. Il reconnaît, à côté des lésions qui sont des processus associés, des bacilloses non-folliculaires et il montre que sur le même malade, le bacille

de Koch a créé ici des tubercules, là des lésions sans tubercules et sans follicules. Seule donc la conception des bacilloses non-folliculaires vient mettre un terme à la confusion des vieux auteurs, rectifier et expliquer leur erreur, elle seule permet de clore définitivement toutes les discussions.

LA QUATRIÈME QUESTION EST : « **De l'inflammation indépendante du tubercule comme manifestation directe de la tuberculose** » (Hanot, chapitre V, p. 103) (en langage actuel: *bacilloses non-folliculaires extra-folliculaires, combinées ou non, à la tuberculose*). « Jusqu'ici nous avons supposé, dit Hanot, que toutes ces inflammations pérituberculeuses sont susceptibles d'être envisagées comme de simples phénomènes réactionnels. Mais on peut se demander si elles ne reconnaissent pas une autre interprétation, et si la tuberculose, comme la syphilis, la morve, l'infection purulente ne se manifeste pas autrement que par le tubercule, mais aussi, par exemple, par des inflammations particulières. La signification de l'inflammation pérituberculeuse serait tout autre, et le rôle de l'inflammation dans la tuberculose deviendrait plus intime et plus étendu » (p. 103). Cette quatrième question n'est que la répétition de la troisième question. Ce sont encore nos bacilloses non-folliculaires, lésions où manquent le tubercule et le follicule, et qui pourtant sont d'origine tuberculeuse, dues au bacille de Koch. C'est là toute la question des tuberculoses atypiques histologiquement ou bacilloses non-folliculaires.

Avec les classiques Hanot la pose, mais il ne la résout pas et par les trois seuls exemples qu'il cite aussitôt (inflammations caséeuses, purulentes et plastiques) on voit quelle différence existe entre les doutes, les hypothèses de ces auteurs et les affirmations si nettes, les conceptions si claires de Landouzy. Dans Hanot, seuls ces trois exemples et seules les localisations pulmonaires de ces trois processus sont cités, au lieu de la longue liste actuelle qui comprend tous les processus anatomiques connus et leurs localisations à tous les organes, infiltrations cellulaires, dégénérescences, scléroses, néoformations épithéliales et conjonctives, atrophies. Pour chacun des trois exemples de Hanot, ce ne sont que discussions, erreurs et confusions : de tous les chapitres de la thèse de Hanot, ce chapitre est le moins clair et le moins affirmatif ; c'est en même temps le plus court (il n'a que neuf pages) alors que pour nous, c'est toute la question des bacilloses non-folliculaires avec ses longs développements.

Ce peu de netteté est fatal, les auteurs spécifistes sont en contradiction avec eux-mêmes lorsqu'ils posent la question de « tuberculoses sans tubercules », comment affirmeraient-ils ces faits, puisque *a priori* ils n'en peuvent concevoir la possibilité ? Le follicule étant la seule lésion tuberculeuse, une lésion non-folliculaire ne peut être de nature tuberculeuse par définition. Tant qu'on méconnaîtra les bacilloses non-folliculaires, il sera impossible de sortir de ce dilemme. La preuve en est donnée par les conclusions du cinquième chapitre de Hanot. Cet auteur a beau citer les si remarquables travaux de Cornil et Ranvier qui décrivent aux poumons des réactions non-folliculaires dues au bacille et l'expérience de

Renaut qui reproduit une épiploïte sans follicules, ses conclusions sont un retour au dogme classique de la spécificité du follicule, donc un retour en arrière: « L'inflammation interstitielle secondaire (ou sclérose), conclut-il, s'observe si communément en dehors de la tuberculose qu'il faudrait une démonstration bien serrée pour en faire encore une lésion spécifique. Ainsi donc, dans la tuberculose le *tubercule résume jusqu'aujourd'hui toute la lésion spécifique*; il n'y a *peut-être d'exception à faire que pour certaines inflammations caséuses dans les limites et avec les réserves* que nous avons dites » (II, p. 112). C'est en arriver à nier les bacilloses non-folliculaires! Loin de moi la pensée de citer ces lignes pour les critiquer, mais par elles je veux montrer, combien en 1884 la plupart des auteurs sont loin des conceptions de Landouzy, je veux faire sentir comment un esprit, aussi supérieur que l'était Hanot et qui contribuera tant plus tard à démontrer les cirrhoses bacillaires du foie, ne peut arriver à la vérité s'il méconnaît les bacilloses non-folliculaires, et comment il est forcé de retourner à l'erreur dogmatique, tant qu'il admettra la spécificité du follicule en tuberculose. Les protocoles anatomiques de Cornil et de Ranvier, les expériences de Renaut restent donc des faits isolés, sans qu'il s'en dégage une conception d'ensemble. Il en sera ainsi tant qu'on n'aura pas fait une rénovation complète de la définition de la bacilliose, tant qu'on n'aura pas détruit la spécificité du follicule et qu'on n'aura pas admis la conception de tuberculose sans tubercule c'est-à-dire de bacilliose non-folliculaire. C'est à Landouzy que nous devons ce progrès.

Alors tout s'éclaire. Bientôt on va remplacer les trois exemples d'Hanot, aux seuls poumons, par une longue liste de faits; ce qui n'était qu'une hypothèse, devient une certitude; la démonstration des bacilloses non-folliculaires explique et rectifie les erreurs dogmatiques des spécifistes dont nous n'avons cité que les principales, elle clôt toutes les discussions. Devant cet immense progrès, on comprend qu'on puisse répéter, qu'il y a eu peu de découvertes, qui ont eu, en tuberculose, autant d'importance que celles des bacilloses non-folliculaires.

La cinquième question est: « De l'inflammation pré-tuberculeuse » (en langage actuel: bacilliose non-folliculaire pré-folliculaire). — « Il nous faut maintenant agiter, dit Hanot (chapitre VI, p. 118) l'importante question de savoir si cliniquement l'inflammation peut précéder la tuberculose lui préparer le terrain, favoriser, provoquer son apparition ». La liste de ces « *inflammations phymatogènes* » est longue et confuse, parce que les spécifistes confondent sous le terme vague d'inflammation tout ce qui n'est pas du tubercule chez le tuberculeux, c'est-à-dire: 1° des processus non-bacillaires, les traumas dont les expériences de Max Schüller viennent de démontrer l'importance dans la tuberculose articulaire, la péritonite tuberculeuse herniaire, le froid, les courants d'air, les frottements (Dupuytren, Larrey), l'alcoolisme et les intoxications, les infections chroniques: entérites, suppurations post-traumatiques, les infections aiguës; rougeole, coqueluche, grippe, anthracose, etc... en un mot toute les causes minoris resistentie, — et 2° toute une série de tuberculo-

ses atypiques : pleurésies séro-fibrineuses et purulentes, péritonites, méningites, péricardite séreuse pseudo-membraneuse, bronchites aiguës et chroniques, catarrhe et emphysème, laryngite, l'hémoptysie qui apparaît comme une entité non tuberculeuse mais favorisant la tuberculose, la carie du rocher, etc. ; le tout est cité pêle-mêle, car pour Hanot et les spécifistes tout ce qui n'est pas du tubercule est de l'inflammation et l'inflammation, n'étant pas tuberculeuse, ne peut être qu'une cause prédisposante. Pour nous, faisant la distinction des processus non-tuberculeux prédisposants, et des bacilloses non-folliculaires qui évoluent vers la formation de follicules et de tubercules, la question serait double : 1^o étude des processus non-tuberculeux préparant la tuberculose ; 2^o étude des tuberculoses atypiques.

De cette confusion des anciens auteurs résultent fatalement de nombreuses erreurs, rien qu'en ce qui concerne les tuberculoses atypiques. Ils méconnaissent la nature tuberculeuse de toutes les tuberculoses atypiques citées ci-dessus, ils ne comprennent rien par exemple à la pleurésie séro-fibrineuse. « Il est des cas extrêmement nets, dit Peter, où l'on voit la pleurésie la plus franche à son début, la plus clairement accidentelle, la plus simplement *a frigore*, qui, négligée, non traitée, sinon par la contemplation, produit une déchéance graduelle de l'individu qui s'affaiblit lentement, mais chaque jour davantage, est pris d'une petite fièvre vespérine et se tuberculise. » En 1884, bien que depuis deux ans Landouzy enseigne la nature tuberculeuse de la pleurésie prétendue essentielle, la plupart des auteurs restent dans l'erreur classique. Hanot va même, jusqu'à se demander lorsqu'il constate des tubercules dans ces pleurésies qu'il ne croit pas tuberculeuses : « si l'on est toujours en droit de considérer ce que les auteurs désignent sous le nom de tubercule comme du vrai tubercule et s'ils n'ont pas pris souvent pour tel des granulations purement inflammatoires » non tuberculeuses (II, p. 117) (1). Devant la coexistence de fausses membranes et de granulations sur une séreuse, il pense que « la tuberculose paraît bien ici avoir trouvé dans ce produit phlegmasique (la fausse membrane) un terrain favorable ». Ses explications sont des plus confuses : « D'ailleurs, il est légitime d'envisager sous un autre jour ces pleurésies prétuberculeuses. Sans les regarder comme tuberculeuses ou comme prétuberculeuses, il est conforme aux lois cliniques de les ranger dans le groupe de ces inflammations bâtarde qui se développent sur le terrain tuberculeux, qui sans être spécifiques, manifestent déjà la diathèse et partant annoncent, sans la déterminer, l'explosion de la lésion spécifique » (p. 124). Les conceptions de Rilliet et Barthéz ne sont guère plus nettes [II, p. 116(2), 127 (2,3), 128 (1,2)].

En somme plus d'erreurs que de vérité. Ces erreurs ne sont-elles pas fatales avec la méconnaissance des bacilloses non folliculaires, car comment concevoir que ces affections non folliculaires, si différentes du type histologique exclusivement admis, puissent être d'origine tuberculeuse ! Au contraire, avec la conception des tuberculoses atypiques tout s'explique

1. C'est la même erreur que fait Kiener croyant que les granulations et tubercules postrubéoliques sont « des phlegmasies miliaires... un autre mode d'infection secondaire » mais non de la tuberculose (Hanot, pp. 147, 148).

et les discussions s'éteignent. On distingue les processus non tuberculeux prédisposants, notamment les traumatismes dont Reclus venait de préciser si nettement le rôle préparateur (H. 139, 140), on reconnaît la nature bacillaire des tuberculoses atypiques que les anciens méconnaissaient et homologuaient aux traumatismes : alors que pour eux le pleurétique devenait un tuberculeux en devenant une phtisique, pour nous il continue d'être tuberculeux. Les tuberculoses atypiques, les bacilloles non folliculaires, ainsi que l'a démontré Landouzy, appartiennent au même processus que les tubercules, ils n'en sont ici que le début. On voit quels progrès a encore fait faire ici à la tuberculose la connaissance des tuberculoses atypiques.

En résumé, pendant cette première phase, où l'on admet la spécificité du follicule tuberculeux, il règne à propos de toutes les lésions non-folliculaires de la tuberculose la plus grande confusion. Les lésions non-folliculaires sont décrites, au moins quelques-unes d'entre elles chez les phtisiques, mais leur nature bacillaire est niée, on les rapporte à l'« inflammation ». On confond tout ce qui n'est pas du tubercule chez le tuberculeux sous la même rubrique d'inflammation : lésions traumatiques, mécaniques, infections secondaires que l'on connaît mal, bacilloles non-folliculaires que l'on méconnaît : la pleurésie séro-fibrineuse est une entité distincte de la tuberculose de même que la rougeole. Là où grâce à la bactériologie et aux inoculations de Villemin, nous distinguons des processus surajoutés à la bacilliose distincts d'elle et des bacilloles non-folliculaires, les anciens ne voient qu'un seul et même processus, « processus inflammatoire vulgaire toujours associé et souvent antécédent » (Hanot, p. 163).

La zone non-folliculaire qui entoure les tubercules est pour les spécifistes de l'« inflammation péri-tuberculeuse », c'est-à-dire une réaction des tissus au corps étranger que représente le tubercule, ou bien un processus non-tuberculeux associé ; pourtant la fréquence des réactions non-tuberculeuses, péri-tuberculeuses, les transitions insensibles frappent quelques-uns, qui commencent à admettre que, « malgré leur non-spécificité » histologique, elles pourraient bien être d'origine tuberculeuse (Cornil et Ranvier).

Les lésions non-folliculaires sans l'association de follicule sont pour eux « de l'inflammation indépendante du tubercule chez le tuberculeux » processus de nature différente que les tubercules, car les tubercules sont les seules réactions « admises des tissus au germe tuberculeux ». C'est à peine, lorsque ces lésions se rencontrent chez des phtisiques pulmonaires, si quelques rares auteurs osent émettre l'hypothèse qu'elles peuvent être dues au germe tuberculeux (Pidoux).

Lorsque ces lésions non-folliculaires sont primitives ou associées à des tuberculoses locales peu avancées, leur nature est complètement méconnue. Hanot cite à peine, et avec quelle réserve, l'inflammation caséuse (1884).

Les lésions non-folliculaires qui précèdent l'éclosion des tubercules sont cataloguées « inflammation » pré-tuberculeuses, autrement dit processus différent de la tuberculose mais la favorisant ; c'est ainsi que la pleurésie est rangée à côté des traumatismes, la confusion est complète.

On peut donc affirmer que, sauf quelques lésions périfolliculaires et quelques lésions non-folliculaires à l'autopsie de phthisiques, et pour quelques rares auteurs (Cornil et Ranvier), toutes les lésions non-folliculaires dues au bacille de Koch sont méconnues.

Ces erreurs se retrouvent jusqu'en ces dernières années, la thèse d'Hanot en 1884, l'ouvrage justement classique d'Hérard, Cornil et Hanot en 1888 en sont témoins. Quelques excellents auteurs, Cornil, Ranvier et Hanot hésitent ; à propos de faits isolés, Hanot ose rattacher certaines lésions non-folliculaires à la tuberculose, mais tous, dans leurs conclusions, retournent au dogme classique de la spécificité exclusive du follicule tuberculeux. Cornil et Ranvier affirment bien la nature bacillaire des réactions non-folliculaires associées à des tubercules, mais ils ne persuadent pas la masse, « la vérité étouffe sous le fatras des doctrines ». L'erreur était en effet fatale : les spécifistes qui définissaient la maladie par une lésion, le follicule, et non par sa cause, étaient par principe entraînés à n'admettre comme lésions tuberculeuses que les lésions folliculaires. De là découlent toutes les erreurs, les discussions sans fin, la méconnaissance des faits les plus exacts, et une confusion de près d'un siècle.

Quelle clarté, au contraire, lorsque Landouzy vient affirmer et enseigner que la tuberculose crée des lésions différentes des tubercules classiques, des lésions qui ne se reconnaissent pas sous le microscope, autrement dit des lésions non-folliculaires. Cette révolution doctrinale marque la deuxième phase de notre historique. Je n'ai tant insisté sur la première phase que pour mettre en lumière l'importance de la conception des tuberculoses atypiques.

DEUXIÈME PHASE : 1882-1908

DÉFINITION DE LA TUBERCULOSE PAR SA CAUSE : LA BACILLOSE. AFFIRMATION DE LA NATURE BACILLAIRE DES RÉACTIONS NON-FOLLICULAIRES. CONFIRMATION APPORTÉE A CETTE CONCEPTION PAR LES TRAVAUX MODERNES. DÉCOUVERTE DES BACILLOSES NON-FOLLICULAIRES DANS TOUS LES TISSUS ET ORGANES. — Cette phase s'ouvre, avec les leçons du professeur L. Landouzy, qui le premier enseigne, que le germe tuberculeux crée tantôt des tubercules, et follicules, tantôt des lésions sans tubercules ; il développe cette conception dans son enseignement à la Faculté et dans ses Cliniques de la Charité, créant ce mouvement qui, d'année en année va s'accroître. Avec lui, la définition de la tuberculose change, d'anatomique elle devient étiologique, il définit la maladie non par une de ses lésions mais par sa cause : le bacille ; il montre qu'une même cause peut susciter des

réactions différentes de la part des tissus et qu'une même réaction des tissus peut être due à l'action d'agents différents. Si l'on oppose cette clarté au souvenir de la confusion qui régnait au lendemain même du triomphe de l'unité de Laënnec, à la suite même des beaux travaux de Thaon, Grancher, Malassez, Cornil et Ranvier, Hanot, on comprend quelle est l'importance de la doctrine nouvelle. Forcé par l'évidence des faits on finit par reconnaître l'origine tuberculeuse de ces bacillooses non-folliculaires, mais on tenta d'adapter les faits nouveaux au dogme de la spécificité du follicule; par analogie avec les autres infections où les récentes recherches bactériologiques de Roux, Behring, Widal mettaient en évidence le rôle des toxines, on supposa que les lésions non-folliculaires étaient dues aux toxines solubles sécrétées par un foyer tuberculeux et répandues au loin dans tout l'organisme par le sang circulant. On opposa donc les lésions dues à l'action locale du bacille et qui étaient folliculaires, aux lésions dues aux toxines et qui étaient non-folliculaires. Ainsi conciliait-on les tendances nouvelles et l'opinion classique, on s'expliquait que les lésions non-folliculaires découvertes à l'autopsie du tuberculeux ne possédassent pas le follicule, puisqu'elles n'étaient dues qu'aux toxines et non au bacille lui-même. Malheureusement cette doctrine n'était qu'une hypothèse fondée sur de simples analogies, que n'étayait aucun fait probant. Il fallut se rendre à l'évidence que presque toutes ces réactions non-folliculaires étaient dues à l'action locale du bacille, de même que les lésions folliculaires; la démonstration en a été lente, elle n'est pas encore acceptée par tous, bien qu'elle soit maintenant complète.

Ainsi se fonde et se confirme la doctrine nouvelle issue des travaux de notre maître en 1880.

Avant Landouzy on ne trouve qu'hésitations ou affirmations isolées, les bacillooses non-folliculaires en dehors de la phtisie sont complètement inconnues, les bacillooses non-folliculaires chez les phtisiques ne sont interprétées comme manifestations tuberculeuses que par de très rares auteurs: Pidoux est parmi ces devanciers, lorsqu'il dit: « les inflammations des tuberculeux quoiqu'elles ne soient pas caractérisées anatomiquement par la présence d'un produit tuberculeux quelconque, n'en reconnaissent pas moins pour principe la même diathèse ». — Lebert est singulièrement hardi lorsque, à propos « d'un malade qui eut d'abord un rhumatisme articulaire aigu et qui, peu de semaines après, fut pris de péritonite tuberculeuse... » il se demande « si l'affection articulaire n'avait pas été un pseudo-rumatisme dû à une synovite tuberculeuse », et Hanot de s'étonner et de douter devant ce précurseur du rhumatisme tuberculeux (II., p. 121) — Gubler « dans la thèse de son élève Pœwel (Thèse de Paris, 1874) avait établi le type clinique d'un pseudo-rumatisme tuberculeux articulaire et viscéral et soutenu que le tubercule n'était pas indispensable pour admettre la nature tuberculeuse d'une lésion, des lésions simplement inflammatoires pouvant très bien être tuberculeuses » (Alamartine, p. 174).

— Rilliet et Barthez insistent sur les méningites simples des tuberculeux (nos méningites bacillaire sans tubercules). Mais ce ne sont qu'affirmations isolées passant inaperçues, elle ne s'appuient pas sur des preuves convaincantes et elles semblent plutôt des impressions. — Seules quelques réactions non-folliculaires qui entourent les follicules sont admises : Cornil et Ranvier, Thaon décrivent avec soin les processus pneumoniques de la tuberculose, et ils affirment que les pneumonies catarrhale et fibrineuse associées aux tubercules sont de même nature que le tubercule ; ils vont même jusqu'à dire que les granulations peuvent manquer et que « la pneumonie, quoique d'origine tuberculeuse, peut être dépourvue de productions spécifiques » ; Renaut apporte à ses maîtres l'appui de preuves expérimentales montrant que l'épiploïte bacillaire du cobaye peut être un infiltrat sans tubercules. Mais ces faits isolés n'entraînent pas la conviction. Cornil et Ranvier eux-mêmes n'individualisent pas la conception des bacilloses non-folliculaires. La presque unanimité des médecins reste dominée par le dogme de la spécificité du follicule que Charcot développe dans ses Leçons et qui a permis à Grancher de refaire l'unité de Laënnec. Exceptionnels sont donc les auteurs qui avancent que le germe tuberculeux peut créer non seulement des tubercules mais encore des réactions « sans tubercules », identiques histologiquement à celles des autres inflammations ; encore faut-il que les lésions non-folliculaires soient associées à des follicules pour qu'on ait cette audace. Par exception la vérité perce dans les écrits de quelques-uns, mais cette vérité est entourée de telles erreurs qu'elle ne ressort pas : Cruveilhier disait bien que la phthisie donnait le tubercule et la pneumonie ; mais cette idée est perdue au milieu d'erreurs. En fait, lorsqu'on retrouve dans les mémoires anciens des observations de bacilloses non-folliculaires, ces observations sont méconnues, rapportées à l'inflammation, à la dépression cachectique, et nous n'arrivons à les retrouver que parce que nous les connaissons. Tous ces efforts ne créent ni une conception nette, ni un mouvement.

Avec Landouzy l'affirmation des bacilloses non-folliculaires, ce qu'on appelait alors les tuberculoses sans tubercules, se fait nette et précise. Il sait mettre en évidence toute l'importance de cette notion et il ose l'enseigner aux élèves : XXIII^e leçon des cliniques de la Charité, 1882, et huit leçons du cours auxiliaire de pathologie interne faites à l'amphithéâtre Laënnec à la Faculté de Paris dans l'hiver 1883-1884. Maintes fois, au lit du malade, à l'amphithéâtre d'autopsie et, dans ses leçons, Landouzy va revenir sur cette notion que le germe tuberculeux peut créer des lésions non tuberculeuses, aussi bien que des tubercules. Et en 1886 à la Charité remplaçant Hardy, il en fait le sujet de sa première clinique.

Il enseigne que si dans la pleurésie *a frigore*, tuberculose locale, on trouve à l'autopsie le plus souvent des granulations perdues dans les fausses membranes, ces tubercules et follicules peuvent manquer ; la lésion est non-folliculaire et pourtant ses inoculations prouvent l'origine bacillaire de cette sérite (XVIII^e leçon des Cliniques de la Charité, 1883, I^{re} leçon de 1884).

Il affirme que l'emphysème généralisé le plus diathésique, le plus ar-

thritique en apparence, peut être d'origine tuberculeuse, ce que Hirtz en 1878 avait soutenu pour l'emphysème associé aux tubercules.

Il découvre la nature bacillaire de mainte névrite, de la sciatique surtout (XX^e leçon des Cliniques de la Charité, 1883), notions qu'en 1886 vont confirmer Pitres et Vaillard. « Très fréquemment, dit Landouzy, beaucoup plus fréquemment qu'on ne le pense, qu'on ne le dit surtout, je crois la sciatique fonction de bacillose... Je ne fais pas allusion ici, bien entendu, aux sciaticques dont se plaignent, au cours de leur maladie, des phtisiques avérés. Je ne fais pas allusion à ces faits bien connus, décrits par Peter, dans ses Leçons cliniques et par son élève Friot dans sa thèse ; pour intéressants qu'ils soient, ces faits ont trait plutôt à ce qu'on pourrait appeler les complications de la phtisie. Je vise d'autres faits singulièrement plus importants, je vise spécialement toute une catégorie de malades souffrant uniquement de sciatique, chez lesquels, si tant est que la tuberculose évoluonnait dans d'autres points de l'organisme, elle n'apparaissait pas. J'ai vu, j'ai suivi de nombreux malades, chez lesquels seule une sciatique avait mis mon attention en éveil touchant une tuberculose latente, touchant une phtisie à craindre. Cette phtisie, je l'ai vue survenir des mois ou des années après la sciatique, et cela assez fréquemment pour suspecter aujourd'hui de tuberculose tout individu porteur d'une sciatique chez lequel aucune des causes que j'énumérais plus haut ne m'explique l'affection nerveuse. La sciatique tuberculeuse se prépare à démasquer un tuberculeux. Si j'insiste sur de pareilles observations, c'est qu'en dépit de la dénonciation que j'en fais en clinique, depuis longues années, on n'en saisit pas la valeur. Cela tient, messieurs, à ce que notamment, en matière de déterminations tuberculeuses, les médecins sont encore beaucoup trop organiciens, trop anatomo-pathologistes, et ne comptent pas encore assez avec l'humorisme, avec l'histochimisme, avec certaines imprégnations tuberculeuses périphériques, partant de foyers bacillaires viscéraux, qui, bien avant de faire œuvres tuberculeuses, savent faire œuvre de toxémie, de tuberculinémie » (p. 488). « Quelques semaines plus tard on faisait l'autopsie du malade qui avait été l'objet de cette première leçon et à l'examen histologique du nerf sciatique fait par M^{lle} Klumpke, on ne trouvait ni tubercules ni follicules. »

En 1884 il résume ce que depuis 1880 il apprend aux élèves sur les bacilloles aiguës sans granulations : douzième leçon des Cliniques de la Charité (1884) que vont bientôt compléter la dixième et la quinzième leçons de 1885 sur l'« infection tuberculeuse aiguë non granulique à forme typhoïde ». Cette remarquable série se poursuit jusqu'en 1891 aux Cliniques de l'hôpital Laënnec : « De la fièvre bacillaire pré-tuberculeuse à forme typhoïde. Typhobacillose ». A l'autopsie de ces malades morts après avoir présenté toute la symptomatologie de la dothiéntérie éberthienne, il trouve des lésions des septicémies, « hypertrophie et ramollissement de la rate, dégénérescence du foie et une congestion plus ou moins marquée du poumon et de l'intestin. Le cœur est en général gros et flasque, les cavités dilatées, les reins sont gras. » Il insiste sur l'absence de granulations de tubercules dans toutes ces lésions, montrant qu'on ne trouve que de très rares granulations, en un point seulement, « parfois juste assez

pour affirmer que l'état typhoïde était dû au bacille de Koch ». Toutes les autres lésions sont atypiques, c'est-à-dire non folliculaires. Cette découverte est capitale, car d'elle dérivent les leçons de Landouzy sur maintes autres localisations atypiques de la bacillose, méningites sans tubercules (1885), les endocardites, les péricardites et symphyses péricardiques, spléno-pneumonies et congestions pulmonaires sans granulations (1886) dont il va continuer l'étude avec Queyrat.

Dans sa quatrième leçon de 1886, il indique que l'asthme le plus essentiel, le plus arthritique d'apparence, n'est trop souvent qu'un accès de dyspnée provoquée par une épine irritative tuberculeuse, la dyspnée ne revêtant ce type spécial que parce qu'elle évolue sur un certain terrain. L'asthme vrai n'est souvent qu'un « pseudo-asthme » tuberculeux.

En 1886 encore, dans sa septième leçon, il rapporte, à côté des tumeurs blanches du genou, des hydarthroses traumatiques tuberculeuses curables ; il cite que la tuberculose peut créer des sérites, des arthropathies atypiques qui simulent les monoarthrites et les polyarthrites du rhumatisme de Bouillaud. Il trouve un appui dans les leçons de pathologie générale de Bouchard sur les pseudo-rhumatismes infectieux et il revient encore une fois sur les « tuberculoses invraisemblables ». « L'invraisemblance tient à notre éducation, nous avons peine à dépouiller l'enseignement de l'école, qui a fait trop grande la place de la misère physiologique : il faut compter avec la tuberculose des forts... » Lannelongue en 1890 va lui apporter une belle observation confirmative : « Complications articulaires chez un lupique traité par la lympe de Koch ».

Dans sa huitième leçon (1886) Landouzy porte la suspicion de « tuberculoses locales » sur plusieurs affections, notamment sur les typhlites.

Dans des leçons inédites de 1884 à 1892 il montre, aux élèves de la Charité et de Laënnec, la tuberculose à l'origine de nombreuses affections que jusqu'alors on a crues des entités et des maladies. Il démontre que la chlorose n'est bien souvent qu'une bacillose méconnue à forme chlorotique ; il dénonce la tuberculose à l'origine des états neurasthéniques, des syndromes et lésions springomyéliques, des endocardites et symphyses cardiaques, des sténoses mitrales. Il prouve la tuberculose à l'autopsie de « bébés athrepsiques et tuberculeux sans en avoir l'apparence ». Il initie encore les dermatologistes, il décrit les érythèmes et l'érythème nouveau bacillaire. A l'occasion des leçons sur les Sérothérapies, il résume sa pensée sur ces points en quelques lignes trop brèves : « Je ne doute pas que, si les dermatologistes se mettant à faire couramment appel à la tuberculine comme aide diagnostique, ils n'arrivent à inscrire au chapitre des localisations tuberculeuses toute une série de pathies assez mal dénommées, assez mal classées, qui vont, dans leurs expressions symptomatiques, depuis les états érythémateux, lichénoïdes, verruqueux, kéloïdiens, éléphantiasiques, depuis l'état bulleux ou pemphigoïde, jusqu'aux états ulcéreux, jusqu'aux états nodulaires ou gommeux destructifs, caractéristiques des formes lupiques de la tuberculose, jusqu'aux états qu'on pourrait appeler phtisies cutanées, puisqu'ils marquent le terme le plus élevé et le plus grave des dermopathies tuberculeuses ou paratuberculeuses. La tuberculine a là tout un champ d'action diagnostique ; son em-

ploi arrive juste à l'heure où les dermatologistes, trop longtemps oublieux de l'enseignement philosophique de Bazin, se mettent à reviser leurs cadres nosographiques, si étroits et si artificiels. De leur revision sortira cette vérité, pour laquelle je plaide depuis quinze ans, à savoir : qu'à bien prendre les choses en pathologie générale, les « maladies de la peau » n'ont pas l'autonomie qu'on leur prête ; qu'à bien analyser les faits, il n'y a guère plus de maladies de la peau qu'il n'y a de maladies de la moelle ou de maladies des reins ; que partout il s'agit de déterminations, de localisations (infectieuses ou toxiques, acquises ou héréditaires) se faisant tantôt sur le névraxe, tantôt sur la peau, tantôt sur les reins » (p. 483).

Par cette série de leçons, Landouzy poursuit le but qu'il s'était fixé : démontrer que la tuberculose est une maladie polymorphe se cachant sous bien des masques, créant tantôt du tubercule, tantôt des « réactions sans tubercules » c'est-à-dire des lésions non-folliculaires. Dans les premières années, il ne rencontra qu'incrédulité : n'allait-il pas à l'encontre de tous les « enseignements de l'école ». En affirmant que des individus vigoureux, pouvaient être des tuberculeux, que des affections locales sans lésions pulmonaires pouvaient être tuberculeuses, que des lésions de nature tuberculeuse pouvaient à l'autopsie et sous le microscope ne pas montrer de tubercule ni de follicule, il révolutionnait toutes les idées admises, il se heurtait au dogme de la spécificité exclusive du follicule. Il ne persuada d'abord que ceux qui voulurent bien le suivre dans ses démonstrations à l'hôpital et à l'amphithéâtre d'autopsie ; mais bientôt, il fait école ; peu à peu, ses idées pénètrent les chercheurs autour de lui ; quelques auteurs, Raymond, Hanot et Gilbert découvrent eux aussi la tuberculose dans des « lésions sans tubercules » : lentement les observations vont s'accumuler et les esprits s'accoutumer à ces notions nouvelles. Mais malgré les efforts de Landouzy, Raymond, Hanot et Gilbert, ce n'est guère que dans ces dernières années que le triomphe sera complet. C'est de 1903 à 1908 que la conception de Landouzy individualisée et enseignée en 1880-82-83-84-85-86, va enfin recevoir des confirmations de tous côtés, grâce à Darier, Auclair, Jousset, Léon Bernard et Salomon, Brailion à Paris, grâce à Poncet à Lyon.

Pendant que Landouzy commençait à enseigner les « tuberculoses sans tubercules », paraissait un mémoire d'importance capitale, où ce maître trouvait confirmation de ses idées : l'Étude d'Hutinel, « sur quelques cas de cirrhose avec stéatose du foie » dans la *France Médicale* de 1881. Depuis longtemps Rokitsansky et G. Forster avaient signalé la coïncidence de cirrhose et de péritonite tuberculeuse, mais Frerichs n'y voyait qu'une coïncidence accidentelle. Rilliet et Barthez (1843), Hérard et Cornil (1867) puis Brieger (1879) remarquaient des dégénérescences graisseuses, avec une hypertrophie du tissu conjonctif de la périphérie des îlots avec une véritable cirrhose (Cornil). Garandeaux consacrait sa thèse (Paris, 1878) à l'étude « de la Tuberculose chez les buveurs et ses rapports avec la cirrhose ». Lebert (1879) citait des « hépatites interstitielles chez les tuberculeux avec et sans graisse » pouvant progresser jusqu'à la véritable cirrhose ;

il avait obtenu des cirrhoses expérimentales. Mais ce n'est qu'en 1881 qu'Hutinel isole un type clinique de cirrhose à évolution d'ictère grave subaiguë, mêlé aux signes de tuberculose ; il décrit à l'autopsie l'hépatite subaiguë sclérograsse mêlée à de petits tubercules et follicules, il lui reconnaît une pathogénie mixte tuberculeuse et alcoolique ; il montre que c'est l'infiltration graisseuse diffuse des cellules hépatiques qui « imprime aux processus scléreux une physionomie spéciale, celle d'un ictère grave subaigu ». C'est donc à lui que revient l'honneur d'avoir individualisé les premières formes de cirrhoses tuberculeuses. Ainsi était démontrée l'existence des scléroses tuberculeuses associées à de rares follicules. Sabourin, la même année, décrit sa forme « hypertrophique graisseuse », alcool-tuberculeuse, mais avec prépondérance du rôle de l'alcoolisme. Dans les publications de Garel, Valude, Talamon, Merklen (1882), Dalché et Lebreton, de Mœraux, Hayem et Giraudeau (1883), Mathieu (1884) on trouve des observations semblables. Sabourin en 1884 revient sur l'étude anatomopathologique des cirrhoses graisseuses et signale « l'atrophie rouge avec évolution nodulaire chez un tuberculeux ». Lancereaux et son élève Gilson (thèse, 1884) les englobent dans la cirrhose vulgaire dont elles ne seraient qu'une forme. Bellangé, au contraire (1884), défend l'étiologie tuberculeuse. Presque tous reconnaissent à l'alcool la prépondérance étiologique, ils étudient les cirrhoses graisseuses en elles-mêmes, indépendamment de leur étiologie et de leurs relations avec la tuberculose ; c'est une exception de voir Moore (1881), Fraenkel (1882), Pitt (1885), Hébrard (1886) dans sa thèse sur les cirrhoses du foie chez les enfants, invoquer la phthisie, Laure et Honorat montrer par des observations de cirrhoses aiguës infantiles l'absence de l'alcoolisme et la part prédominante de la tuberculose (1887). Brissaud et Toupet (1887) sont parmi les rares qui osent appeler un cas « tuberculose du foie avec cirrhose tuberculeuse ». Ziegler est un dissident, lorsqu'il note en 1887, dans la tuberculose miliaire du foie, une forme d'hyperplasie diffuse avec bandes conjonctives plus ou moins fortes, traversant le parenchyme et semées de tubercules.

Le rôle de la tuberculose reste encore très discuté mais il va s'affirmer grâce à Hanot et Gilbert qui s'attachent désormais à cette étude et vont lui donner une impulsion nouvelle.

A la même époque, 1880-1882, Besnier affirmait, au nom de la clinique, la nature tuberculeuse du lupus érythémateux, la plus discutée aujourd'hui des tuberculoses cutanées atypiques, car, alors que la nature bacillaire de la plupart des tuberculides est admise à l'étranger, le lupus érythémateux (qui a été à l'origine de toute cette évolution l'une des plus importantes de la dermatologie moderne), reste méconnu. Besnier devait défendre cette théorie contre l'opposition de presque tous les dermatologistes étrangers.

Un peu plus tard, en 1885, Thaon présente à la Société de Biologie ses importantes expériences de reproduction de la pneumonie catarrhale et fibrineuse non-folliculaire obtenue par l'inhalation de crachats pulvérisés. Les lésions sont presque uniquement non-folliculaires, leur nature bacillaire est affirmée par la constatation directe du bacille dans les alvéoles

enflammés. Ces expériences confirment les conclusions de Cornil et Ranvier sur les pneumonies caséuses humaines, Hérard, Cornil et Hanot insistent avec raison sur leur importance (p. 209). D'après M. Thaon « la tuberculose produit, outre le tubercule, quatre espèces de processus : 1° desquamation épithéliale intraalvéolaire ; 2° exsudats fibrineux ; 3° pneumonie interstitielle ; 4° modification des bronches : péribronchite. » Thaon est particulièrement affirmatif en insistant sur « la diversité des produits que peut donner une même diathèse » et il compare très heureusement la tuberculose à la syphilis où le polymorphisme clinique et histologique a toujours été accepté. On voit quelle importante contribution Thaon apportait à l'étude des pneumonies bacillaires non-folliculaires.

En 1886, paraît dans la *Revue de médecine* le mémoire de Raymond sur les différentes formes de leptomyélite tuberculeuse, travail demeuré classique où l'on trouve la très exacte description des méningites non-folliculaires, et de la méningomyélite aiguë interstitielle cellulaire diffuse sans follicules. Pitres et Vaillard consacrent une remarquable étude aux névrites bacillaires confirmant les Cliniques de Landouzy.

De 1880 à 1888, époque où se succèdent les principales Cliniques de Landouzy, les observations sont donc encore peu nombreuses, les confirmations sont rares. Besnier soutient la nature tuberculeuse du lupus érythémateux (1882), mais il n'a encore gagné que ses élèves. Hutinel décrit la cirrhose tuberculeuse mais cette sclérose est associée à de petits tubercules qui suffisent à convaincre les demi-incrédules. Thaon reproduit la pneumonie sans tubercule (1885), Raymond découvre les méningites spinales et les méningo-myélites infiltrées sans follicules (1886). Mais ses observations mêlées à des faits de tuberculoses typiques passent injustement inaperçues. En somme, la masse des médecins reste incrédule et les livres classiques ne parlent pas de faits si contraires aux doctrines de la spécificité du follicule. La thèse d'agrégation d'Hanot est le reflet de ces opinions classiques (1884). Dans la deuxième édition de leur célèbre *Traité sur la phtisie pulmonaire*, Hérard, Cornil et Hanot ne consacrent qu'une vingtaine de pages aux « lésions non tuberculeuses développées dans les divers organes au cours de la phtisie pulmonaire » (p. 247-267). Suivant l'errement classique ils méconnaissent la nature de ces lésions sans tubercules dont il ne cite que de rares exemples :

« La diminution de l'hématose, disent-ils, l'état fébrile prolongé, la résorption putride, conséquence des lésions pulmonaires envisagées en dehors de toute spécificité, troublent profondément la nutrition, et alors les divers tissus, les divers organes peuvent être atteints par contre-coup dans des proportions avec des modalités, qui varient suivant la période, la gravité du processus tuberculeux, suivant les prédispositions, les antécédents morbides du sujet. Tandis que les lésions concomitantes spécifiques appartiennent surtout à l'histoire soit de la tuberculose considérée en général, soit des tuberculoses locales, les lésions concomitantes non spécifiques appartiennent en propre, au titre de véritables complications, à la phtisie pulmonaire » (p. 247). Ces citations d'auteurs aussi avertis, de Cornil qui était à peu près le seul à reconnaître la nature bacillaire des pneumonies pérítuberculeuses, de Hanot qui allait décrire

les cirrhoses tuberculeuses non folliculaires du foie, prouvent combien les idées de Landouzy avaient peine à s'imposer, et combien encore étaient méconnues les « tuberculoses sans tubercules ».

Les années 1887, 1888, 1889 voient paraître les travaux de Hanot, Lauth et Gilbert, si importants dans l'histoire des bacilloles non-folliculaires. Ces travaux marquent le début d'une phase heureuse pour les tuberculoses atypiques.

En 1887 et 1888, Hanot et Lauth établissent que, même en l'absence de granulations, la stéatose relève de l'infection tuberculeuse ; et quelques années plus tard Péron va reproduire cette stéatose diffuse non-folliculaire par injection de bacilles. En 1888, Bouchard et Charrin apportent à la Société de Biologie l'observation capitale de la reproduction expérimentale d'amylose hépatique à la suite d'injection de produits tuberculeux. Ainsi se trouve démontré le rôle de la bacilliose dans la production des deux plus fréquentes dégénérescences rencontrées chez les tuberculeux : la stéatose, l'amylose.

Non moins importants sont les travaux d'Hanot et Lauth, d'Hanot et Gilbert sur les cirrhoses tuberculeuses. La thèse de Lauth ajoute à la cirrhose aiguë et subaiguë d'Hutinel-Sabourin une cirrhose hypertrophique grasseuse subaiguë et chronique. Hanot et Gilbert s'attachent à la démonstration des cirrhoses tuberculeuses avec ou sans stéatose, et, au congrès de la tuberculose de 1888, Hanot fait sa si intéressante communication sur le foie ficelé tuberculeux. Grâce à Hanot et Gilbert cette nouvelle forme de cirrhoses tuberculeuses est individualisée.

Analogue au foie ficelé de la syphilis, et distincte des cirrhoses grasses qui jusqu'ici avaient fourni presque toutes les observations de cirrhoses tuberculeuses, cette nouvelle forme est le premier exemple des cirrhoses tuberculeuses simples qui vont du gros foie scléreux lisse aux foies granuleux et ficelé ; Hanot décrit même une cirrhose capitonnée « qui se développe sur des foies lobulés par malformations congénitales. » En 1889, Hanot et Gilbert, dans leur mémoire devenu classique des Archives générales de Médecine, tentent une classification adoptée de tous et décrivent les principaux types, description à laquelle il faut toujours revenir.

La même année, Hutinel, complétant sa description princeps de 1881, montre que dans la pathogénie de sa cirrhose hypertrophique grasseuse l'alcoolisme peut être absent, il donne comme preuve les cirrhoses tuberculeuses infantiles (1889-90) et il décrit la cirrhose infantile tuberculeuse que d'Espine va confirmer en 1893.

Les travaux sur les cirrhoses hépatiques se succèdent innombrables : thèse de Bouygues, inspirée par Hutinel (1889), revue générale de Blocq ; le foie chez les tuberculeux, mémoire de Dreyfus Brissac (1890), thèse d'agréation de Dallemagne (Bruxelles, 1891).

Toutefois les cirrhoses tuberculeuses restaient contestées et même niées, l'expérimentation va en donner la démonstration irréfutable : déjà Lebert, Baumgarten (1885), Cornil (1888), Martin et Ledoux-Lebard (1888) avaient remarqué dans le foie tuberculeux expérimental du lapin que les lésions

se localisaient dans l'espace porte et y provoquaient une prolifération du tissu conjonctif interlobulaire. Mais c'est à Hanot et Gilbert que l'on doit les premiers cas de cirrhose tuberculeuse ficelée expérimentale, cas qu'ils présentent à la Société de Biologie le 25 octobre 1890 et le 30 janvier 1892 ; on ne saurait trop souligner l'importance de ces faits qui allaient bientôt être suivis de ceux de Pilliet, 1891, Widal et Bezançon, 1894, Haushalter, 1893, et confirmés quelques années plus tard par ceux d'Auché, 1898, Guinchère, 1902, Bezançon et Griffon, 1903, Claude, 1903, Thévenot, 1904, Milian, 1907 et les nôtres, 1906-07.

L'année 1892 est encore marquée par la thèse de Pilliet : *Tuberculose du foie*, qui restera toujours parmi les meilleurs documents de cette question ; l'histologiste remarquable qu'était Pilliet étudie les diverses variétés de cirrhoses tuberculeuses chez l'homme et les animaux, il en fait une magistrale étude expérimentale.

En 1892, Pagliano ajoute aux observations d'Hanot et Gilbert un beau cas de « cirrhose atrophique d'origine tuberculeuse ».

En 1893, Hutinel décrit les cirrhoses cardio-tuberculeuses.

En 1890, Cadiot, Gilbert et Roger avaient publié à la Société de Biologie leur « Note sur l'anatomie pathologique de la tuberculose du foie chez le faisan... » où était démontrée la relation de la dégénérescence amyloïde et des espaces portes infiltrés de tuberculose. En 1894, Cadiot et Gilbert apportent encore la preuve des cirrhoses développées chez les animaux spontanément tuberculeux.

Les cirrhoses tuberculeuses étaient donc démontrées, les formes cliniques vont se multiplier.

Pendant ce temps, d'autres localisations atypiques de la tuberculose sont signalées au cæcum, aux reins, aux muscles, au cœur.

L'attention des chirurgiens et des médecins est attirée par les typhlites tuberculeuses que Landouzy avait déjà signalées. Bouilly présente à la Société de chirurgie en 1888 et au Congrès de chirurgie de 1889, son étude sur la tumeur tuberculeuse du cæcum, qu'étudient ensuite Reclus, Darier (1890), Pilliet et Hartmann (1891), Quénu et Hartmann et que Dieulafoy allait appeler tuberculome hypertrophique cæcal. Pilliet a le mérite de montrer les particularités histologiques de cette lésion presque entièrement non folliculaire parsemée de rares formations typiques, juste assez pour avoir permis de distinguer ces premiers cas des cancers. Ces mêmes lésions mélangées de lésions non folliculaires et de rares follicules vont être retrouvées aux côlons par Bezançon et Lapointe (1898), au rectum par Toupet et Hartmann (1894), par Sourdille (1895).

Coffin en 1890 dans sa thèse trop oubliée, étudie les néphrites tuberculeuses et émet l'hypothèse de la nature bacillaire locale des lésions. Cette question des néphrites des tuberculeux est agitée de tous côtés. En 1891, Grancher, H. Martin et Ledoux-Lebard publient des expériences où ils croient avoir reproduit la néphrite avec la tuberculine de Koch, mais, leurs animaux étant tuberculisés, Jousset objectera avec raison que ce sont les bacilles et non la tuberculine qui ont créé la néphrite. En 1892 paraît l'observation partout citée de Chauffard : « Néphrite par tuberculine » ; le

malade phtisique pulmonaire avait, à la suite d'injections de lymphé de Koch, présenté une albuminurie intense, on en avait conclu qu'il y avait néphrite, et que la néphrite était due à la tuberculine. M. Brault a objecté qu'il s'agissait d'amyloïde et non de néphrite. M. Jousset a fait remarquer que chez ce phtisique la tuberculine avait agi sur le rein non par elle-même mais en suscitant une aggravation de la bacillose, une décharge bacillémique. En 1893 Daunic recueille dans sa thèse des observations de néphrites chez les tuberculeux notamment des cas de néphrites scléreuses que Potain et Torkomian ont déjà signalés en 1884.

En 1889, Klippel dans sa remarquable thèse sur les « amyotrophies dans les maladies chroniques » signale la fibrose musculaire des tuberculeux chroniques, observations que vont compléter, en 1893, l'étude de Cadiot, Gilbert et Roger sur la cirrhose musculaire des animaux tuberculeux.

En 1890, Schmaus émet l'hypothèse que dans le mal de Pott, les lésions de la « myélite transverse » de Charcot et Michaud « étaient peut-être en partie dues aux toxines du bacille de Koch » et il commençait sa belle série d'études sur les lésions médullaires des pottiques, il allait bientôt reproduire expérimentalement leurs myélites en insérant dans le canal rachidien du lapin des produits tuberculeux.

En 1892, date la première observation d'endocardite non-folliculaire chez un phtisique, démontrée par la constatation directe du bacille dans les végétations de la mitrale, c'est l'observation de G. Lion parue dans la *France médicale*. Deux ans plus tard, en 1894, Londe et Petit publient une deuxième observation semblable, où les bacilles colorés dans les végétations mitrales font à nouveau la preuve ; malheureusement ces faits attirent peu l'attention.

En 1894, paraît encore la très remarquable thèse de Teissier (tuberculose de l'endocarde) qui est la première étude d'ensemble sur les « rapports des maladies du cœur et de la tuberculose ».

En fouillant les vieux auteurs on retrouve bien des observations qui semblent se rapporter à des endocardites non-folliculaires : Corvisart en 1806 signale « de petits tubercules endurcis dans l'épaisseur de la valvule mitrale d'un individu mort de phtisie pulmonaire » avec péricardite tuberculeuse et carie costovertébrale. Mais cette observation isolée n'est pas exactement interprétée. Laënnec, et ses successeurs immédiats Louis Audral ne citent pas d'observations ; Rokistanski en 1846, dix ans après les publications de Bouillaud, va même jusqu'à soutenir l'antagonisme de la tuberculose pulmonaire et des affections pulmonaires. Ne pouvant réunir que de très rares cas de tuberculoses typiques : tubercules caséux (Wagner, 1861), granulations et tubercules (Lancereaux, Letulle, Perroud, Cornil, Kundrat, Burkhardt, Brash, Fräntzel, Heller), Teissier insiste sur « l'extrême rareté de l'endocardite spécifique, lésion toujours secondaire due à l'irruption du bacille dans le sang, s'accompagnant d'une tuberculose miliaire généralisée ». Il va s'attacher surtout à l'étude des lésions de l'endocarde « non spécifiques. » A la suite de Traube, 1864, Potain, Teissier établissent sur de nombreux documents anatomiques et cliniques « les rapports de certaines lésions valvulaires, de certaines affections officielles avec le terrain tuberculeux » (rétrécissement mitral). Les plaques

d'endocardite pariétale sont encore plus fréquentes puisque Teissier les a rencontrées dans 40 0/0 des autopsies de tuberculeux âgés de moins de 35 ans et ne présentant pas d'antécédents de rhumatisme ou de maladie endocardigène. Bien que les injections de tuberculine à l'animal faites par Teissier fussent restées négatives, Potain et Teissier croyaient ces « lésions scléreuses d'origine toxiniennne, d'origine mais non de nature tuberculeuse » c'était une paratuberculose. C'est précisément parce que ces lésions étaient atypiques macroscopiquement et microscopiquement, parce qu'elles étaient avirulentes à l'inoculation, que ces auteurs, en vertu du schéma classique de la tuberculose typique, cherchaient une pathogénie tout à fait différente du processus tuberculeux vulgaire. C'est encore « à la toxémie (1) que Poncet fait jouer le principal rôle « dans la production des lésions sans caractères anatomiques spécifiques, les lésions folliculaires étant réservées au bacille lui-même » (Braillon, p. 20, note 1). C'est la vieille théorie toxinique des scléroses tuberculeuses. Malgré cette incertitude pathogénique, la thèse de Teissier a le grand mérite d'attirer l'attention sur les bacillooses de l'endocarde et sur les scléroses tuberculeuses en général; « nous pensons, dit cet excellent auteur, que chez le tuberculeux, le processus de sclérose peut se trouver en dehors de toute localisation spécifique » (p. 94).

Teissier joint de très intéressantes remarques sur l'état des artères chez les tuberculeux. Il rappelle l'opinion ancienne de Beneke (*Deutsches Archiv. f. Kl. med.*, 1879) sur la fréquence des scléroses artérielles chez les tuberculeux et la thèse russe de Ippe (Saint Pétersbourg, 1892). Avec H. Martin il a remarqué lui aussi « la dureté spéciale des artères radiales chez les tuberculeux jeunes », il pense que « cette dureté est due à la transformation scléreuse du vaisseau », sans doute sous l'influence de la toxémie tuberculeuse (thèse, p. 95). Vers la même époque (1893), Joserand à Lyon insistait sur la « fréquence de l'artério-sclérose avec néphrite chez les tuberculeux » mais pour l'auteur lyonnais la lésion artérielle est indirectement tuberculeuse, subordonnée à la néphrite; c'est cette pathogénie que reprendront en 1900 Pic et Bonnamour.

En 1893 Chantemesse et Widal découvrent le bacille de Koch dans les lésions non folliculaires d'une phlegmatia alba dolens; cette importante constatation est confirmée par Vaquez, Sabrazes et Mongour.

En 1894, Carrière soutient à Bordeaux sa thèse sur les névrites des tuberculeux, les résultats négatifs de recherche de bacille et d'inoculation, les résultats positifs de reproduction expérimentale des névrites avec les infections locales de tuberculine lui font adopter l'hypothèse de la nature toxiniennne de ces névrites.

En 1895, Dieulafoy apporte à l'Académie de médecine ses inoculations positives d'amygdales hypertrophiées au cobaye, il en conclut que malgré l'absence de tubercule, ces hypertrophies amygdaliennes sont tuberculeuses, ce que Pilliet et Lermoyez avaient déjà annoncé en 1894.

En 1896, Péron dans sa thèse confirme les travaux de Landouzy sur les pleurésies bacillaires. Il cite quelques cas de réactions pleurales sans

1. In thèse de Verdeau.

follicules et il reproduit expérimentalement la pleuro-tuberculose primitive de Landouzy.

On s'attache au problème pathogénique. En 1895, Leredde publie ce mémoire si souvent cité sur les dégénérescences et nécroses tuberculeuses qu'il croit d'origine toxiniennne, dues aux poisons solubles. Carrière, en 1897, croit confirmer cette origine toxiniennne des lésions hépatiques et rénales dégénératives et scléreuses non folliculaires. Mais les lésions qu'il a obtenues par des injections de doses massives de tuberculine sont trop minimes pour être comparées aux lésions humaines, et l'on a fait aux conclusions de Carrière de justes critiques. C'est l'époque où l'on hésite sur la pathogénie des lésions non folliculaires : Pissavy conclut que les néphrites chez les tuberculeux sont dues à des processus associés (1897).

Le III^e Congrès international de Dermatologie de Londres (1896) marque une date importante dans l'histoire des bacilloles non-folliculaires. Le domaine de la tuberculose cutanée s'était peu à peu étendu. Bæck, en 1880, avait décrit sous le nom de lupus érythémateux disséminé un type clinique nouveau dont l'école française avec Brocq, Barthélemy, Hallopeau, Darier, avait repris et complété l'étude sous le nom de folliculites suppuratives disséminées, de folliclis, acnitis, papulo-nécrotiques. Besnier accumulait les preuves cliniques en faveur du lupus érythémateux bacillaire et Landouzy, à la Charité, enseignait la nature tuberculeuse des érythèmes fugaces, érythèmes noueux, états lichénoïdes, éléphantiasiques, chéloïdes, érythèmes bulbeux ou pemphigoides. Mais ce n'est qu'au Congrès de Londres (1896) que tous ces faits sont réunis et que la question des « relations entre la tuberculose et les maladies de peau autres que le lupus vulgaire », est mise à l'ordre du jour. Au contraire de Hyde qui étendit trop le domaine des tuberculoses, Hallopeau démêla avec une rare sagacité, ce que Darier allait appeler les tuberculides; il classait les tuberculoses en trois groupes : tuberculoses cutanées bacillaires ou typiques, lupus érythémateux et pernio, tuberculoses cutanées toxiniennes ou atypiques (lichen et acné scrofulosorum, acné cachectique, folliculites isolées ou agminées, nodules papulo-vésiculeux, érythèmes). Il consacrait un dernier groupe aux dermatoses, trouvant chez les tuberculeux un terrain favorable : eczéma scrofuloux de Bazin ou eczéma tuberculeux de Hutchinson, Unna, Neisser. Il soutenait la théorie pathogénique toxinique et appelait ces tuberculoses atypiques des toxi-tuberculides. La même année (1896), Darier, à la Société de Dermatologie, proposait le nom de tuberculides qui fit si justement fortune, et résumait nos connaissances dans une très courte et très remarquable communication. Depuis lors, les tuberculides cutanées sont parmi les mieux étudiées des bacilloles non-folliculaires et les dermatologistes vont contribuer, pour une large part, à la démonstration des bacilloles non-folliculaires.

De 1888 à 1896 on commence donc à individualiser les bacilloles non-folliculaires : aux plèvres, nerfs, moelle, foie, cæcum, rein, muscle, endocardie, artère, veine, amygdale, peau...

Les années suivantes, les travaux deviennent de plus en plus nombreux; mais, malheureusement, ils restent isolés sans qu'on fasse la synthèse.

En mai 1897, paraît la thèse d'Auclair : étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain, travail capital qui allait inaugurer toute une série de recherches sur les poisons adhérents et devait tant contribuer à la pathogénie exacte des bacilloses non-folliculaires. Auclair extrait, en effet, du bacille, des poisons adhérents, et montre que la bacilliose est avant tout une maladie d'intoxication locale, il dissocie l'éthérine et la chloroformine, la première douée du pouvoir caséifiant, la deuxième du pouvoir sclérosant. Cette thèse est suivie de plusieurs mémoires remarquables sur « la dégénérescence caséuse » (1898), « Recherches sur la pneumonie tuberculeuse » (1898 et 1899) ; il démontre une fois de plus l'origine tuberculeuse des poussées pneumoniques. Par injection intra-trachéale du poison caséifiant, l'éthérobacilline, il a obtenu tous les degrés depuis l'hépatisation rouge jusqu'à l'hépatisation grise caractéristique macroscopiquement et microscopiquement. On ne peut donc que souscrire entièrement aux conclusions d'Auclair : « la pneumonie tuberculeuse à tous ses stades : hépatisation fibrineuse, catarrhale, dégénérescence caséuse, est le fait du bacille de Koch et non de microbes surajoutés. Cette pneumonie est provoquée par un poison spécial sécrété par le bacille analogue à l'éthérobacilline ».

En 1899, Auclair publie ses recherches, dont on ne saurait trop souligner l'importance, sur les scléroses : « La sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse ». Par injection intratrachéale de chloroformobacilline, Auclair a obtenu tous les degrés de la sclérose pulmonaire. Avec une longue survie les lobes hépatisés rouges ou gris sont sillonnés de bandes fibreuses, « parois et cavités sont confondues et envahies par de larges bandes de tissu conjonctif néoformé, composé de fines fibrilles avec quelques rares cellules embryonnaires et conjonctives allongées. Dans les mailles circonscrites par les fibrilles, on rencontre fréquemment de belles cellules géantes. » Quelques-unes de ces mailles sont tapissées par un revêtement de cellules cubiques ou cylindriques, reste des alvéoles, tout à fait analogues (Cornil, Soc. Anat., Janvier 1899, p. 29) à certaines figures de la phtisie fibreuse de l'homme. Après plusieurs mois, les poumons sont « ratatinés, rétractés par des brides fibreuses, les bords sont emphysémateux. La plèvre viscérale est épaissie, sclérosée et des bandes de tissu conjonctif partent de cette dernière et cloisonnent le tissu hépatisé du poumon. » En ces points « on ne trouve plus trace de la structure normale du poumon. »

De tous côtés les recherches d'Auclair ont été confirmées, par Léon Bernard et Salomon au rein, par Oppenheim et Lœper aux surrénales, Armand Delille au névraxe, Courcoux et Ribadeau-Dumas au foie, Darier et Roussy à la peau. J. Camus et Pagniez, en 1906, mettent en doute la spécificité des toxines d'Auclair ; mais Auclair critique leurs résultats. L'expérimentation avec les poisons d'Auclair allait jeter une singulière clarté sur la pathogénie des bacilloses non-folliculaires.

L'année 1897 marque encore le début des communications de M. Poncet et des travaux de l'École Lyonnaise sur le « rhumatisme tuberculeux ». Au Congrès de chirurgie, M. Poncet commence cette belle série par la « polyarthrite déformante ou pseudo-rhumatisme tuberculeux chroni-

que » seul ou avec ses élèves Bérard et Destot (1897), Drevet (1897), Barjon (1897).

D'autres localisations bacillaires non-folliculaires sont découvertes :

En 1897 Klippel, Carnot inaugurent leurs travaux sur les pancréatites en général et les pancréatites tuberculeuses en particulier. L'année suivante Carnot consacre sa thèse à cette question désormais renouvelée, il décrit l'infiltration lymphoïde diffuse, la sclérose, les dégénérescences non-folliculaires du pancréas des tuberculeux ; il a pu reproduire ces lésions, notamment la sclérose diffuse par injection *locale* de tuberculine ; ces premières études n'ont pu qu'être confirmées par les travaux postérieurs (Carnot, 1908).

Roger et Garnier, en 1898, décrivent des scléroses thyroïdiennes sans follicules ; en l'absence de bacille ils les croient d'origine toxiniennne.

Berger et Bezançon, en 1899, publient dans la *Revue de Chirurgie* leur remarquable étude sur le lymphadénome tuberculeux.

Des observations se succèdent, complétant des données anciennes ou ajoutant des formes nouvelles aux formes anciennes :

Péron apporte à la société anatomique le premier cas de forme ictérique de cirrhose tuberculeuse (syndrome de Hanot d'origine bacillaire) 1898. Gilbert et Surmont résumant, dans l'article classique du traité de Brouardel et Gilbert, nos connaissances sur les cirrhoses du foie (1898) et en 1899 Gilbert et Castaigne publient cette observation de cirrhose *partielle*, si intéressante pour la pathogénie générale des bacilloses non-folliculaires.

Philippe et Cestan confirment, en 1899, par un cas nouveau de méningomyélite non-folliculaire trouvée à l'autopsie d'une granulie, la description de Raymond de 1886.

Leyden, en 1896, ajoute quatre cas d'endocardite végétante où il a pu démontrer la nature bacillaire des lésions atypiques par la constatation directe du bacille. Etienne, en 1898, apporte un cas d'endocardite végétante et un cas d'aortite végétante aiguë, toutes deux prouvées par l'inoculation positive au cobaye ; la même année Michaëlis et Blum reproduisent ces lésions végétantes non-folliculaires en traumatisant les valvules. En 1899, Cornil et Aguerre à la Société anatomique signalent un cas d'endocardite fibrineuse chez un phtisique, démontrée bacillaire par la constatation directe du bacille dans les valvules, et en février 1903, Ferrand et Rathery apporteront encore un cas d'endocardite végétante avec bacilles dans les coupes. L'existence d'endocardite végétante secondaire chez des phtisiques s'affirme donc grâce à ces nombreuses observations.

En 1900, la question des tuberculides cutanées est reportée devant le IV^e Congrès international de Dermatologie à Paris. Pendant les quatre ans qui s'étaient écoulés depuis le congrès de Londres, les travaux avaient été nombreux en France, en Allemagne, en Angleterre et en Italie. Six mois auparavant, Leredde avait résumé et sérié les lésions en trois groupes : spécifiques, non spécifiques (non folliculaires), et lésions de transition. Le rapport de Darier au congrès de 1900 est le travail fondamental auquel il faudra toujours revenir dans l'étude des tuberculides cutanées, il classe et critique les faits nouveaux, insistant sur la distinction histo-

logique en deux groupes : l'un folliculaire, l'autre non folliculaire. A ce Congrès on discute la pathogénie des lésions : la théorie des bacilles tuberculeux morts due à Haury est adoptée par Darier, par Jadassohn. La pathogénie exacte des bacilloses non folliculaires, leur nature bacillaire locale a donc été fixée dès 1900.

C'est en 1900 que paraît la très importante étude de Lesné et Ravaut sur les phlébites tuberculeuses. Ces auteurs prouvent la nature bacillaire de phlébite non folliculaire par les inoculations, ils ont trois résultats positifs sur trois inoculations et ils arrivent à reproduire sur l'animal des phlegmatia dépourvues de tout follicule.

Sur les bacilloses hépatiques les observations se multiplient. A la Société anatomique Milian (1900) présente une cirrhose atrophique chez un tuberculeux mais il n'en peut donner la preuve bactériologique. Pagliano, Boinet et Vincentelli, Mouisset et Bonnamour rapportent des faits isolés semblables. Toutes ces observations confirment les premières observations d'Hanot et Gilbert. Gilbert et Castaigne, en 1901, admettent l'association de la tuberculose dans la cirrhose hypertrophique diffuse alcoolique à marche subaiguë; *Pernice et Scagliosi*, *Macaigne et Finet*, (*Gilbert et Weil* (1902), *F. Arloing* (1902), *Carrière* (1902), *Courmont et Cade* (1903)) font ressortir le rôle de la tuberculose dans les cirrhoses hypertrophiques trouvées à l'autopsie des tuberculeux. En 1901-1902-1903 Claude, augmentant la résistance du cobaye tuberculisé, parvient à reproduire en série les cirrhoses bacillaires du foie, expériences dont il faut souligner l'importance car jusqu'à maintenant les cirrhoses expérimentales n'avaient été que des cas isolés.

En 1901 paraît une série d'études sur les lésions médullaires des tuberculeux : Oddo et Olmer apportent le premier cas de méningomyélite aiguë interstitielle cellulaire diffuse non folliculaire prouvée par l'inoculation au cobaye. Dupré et Delamarre présentent à la Société de Neurologie une belle observation de pachyméningite tuberculeuse avec myélite nécrotique et hémorragique avec épendymite ectasique que les auteurs assimilent à la syringomyélie, confirmant ainsi le travail de Landouzy. Dans son traité, Schmaus (1901) résume l'état actuel de nos connaissances sur les tuberculoses nerveuses : ses belles recherches sur la moelle des pottiques y sont développées mais il n'individualise pas nettement les bacilloses non folliculaires des méninges et du névraxe. En même temps on publiait quelques observations d'encéphalites tuberculeuses : *Gangitano* (1897), *Nonne* (1900) mais encore sans preuves bactériologiques.

MM. Labbé et Ferrand attirent l'attention sur l'adénolipomatose d'origine tuberculeuse (1901).

L'année 1901 voit paraître en pathologie rénale deux mémoires qui seront le point de départ de toutes les études ultérieures sur les néphrites bacillaires ; le premier est celui de Landouzy et L. Bernard ; il individualise avec netteté la néphrite subaiguë, parenchymateuse, bacillaire que Bright, Rayer, Bartel, Lancereaux n'avaient fait que soupçonner. Ce travail princeps est bientôt confirmé par la belle observation de MM. Labbé et Castaigne (1901) qui a eu la preuve de la tuberculine, par Hirtz et Salomon, Teissier, Cohen, Jousset. Le deuxième est celui de Heyn sur les

néphrites interstitielles scléreuses parcellaires d'origine bacillaire, distinctes des scléroses rénales généralisées : Heyn a vu cinq cas de néphrite scléreuse non-folliculaire parcellaire, qu'il appelle foyers de rétraction disséminés ; dans quatre de ces cinq cas, il a pu déceler le bacille dans les lésions ; Heyn rapporte à Ponfick l'observation, « chez des sujets morts de tuberculose localisée, de reins présentant, avec ou sans tubercule miliaire typique, des signes hors de proportion et souvent évidents de foyers dégénératifs et inflammatoires. Ils se présentent sous les traits de processus atrophiques particuliers qui, sans aller plus loin, peuvent être rangés parmi les formes connues des reins contractés. »

En 1901, à l'Académie de médecine et à la Société de médecine de Lyon, Poncét revient sur le rhumatisme tuberculeux. Son école va accumuler observations et thèses : Bérard, Destots, Mailland, Dor, Patel, Leriche... thèse d'Egmann (1901). « Sous le nom de rhumatisme tuberculeux, écrira Poncet en 1903, il faut entendre une série de manifestations, d'apparence rhumatismale et d'origine tuberculeuse, portant soit sur les articulations : rhumatisme tuberculeux articulaire, soit sur d'autres organes : gaines tendineuses, muscles, nerfs, os, viscères, etc. : rhumatisme tuberculeux abarticulaire. Ces dernières manifestations viscérales et autres peuvent être considérées comme des complications du rhumatisme articulaire lorsqu'elles surviennent dans le cours ou peu de temps après les accidents articulaires, mais elles peuvent aussi être primitives, et les articulations rester indemnes. Isolées ou associées, leurs lésions diffèrent le plus souvent des lésions habituelles de la tuberculose. Elles se révèlent par des fluxions, par des phénomènes congestifs, par des accidents locaux, allant de l'hyperémie passagère, sèche, exsudative, etc., à l'inflammation franche, aiguë, chronique, etc., sans produits spécifiques. Le rhumatisme tuberculeux appartient à la grande classe des rhumatismes infectieux ou pseudo-rhumatismes, aujourd'hui bien connus. Pour justifier sa place dans ce cadre, il suffit de rappeler les faits cliniques nombreux, les recherches anatomo-pathologiques, expérimentales, que nous avons réunies dans ces dernières années. Elles démontrent que la tuberculose, maladie infectieuse par excellence, donne lieu au même titre que les autres maladies infectieuses : blennorrhagie, rougeole, scarlatine, érysipèle, septicémie puerpérale, etc., à des processus uniquement inflammatoires, répondant aux signes anatomiques et cliniques des pseudo-rhumatismes. C'est par une méconnaissance étrange, qu'une telle notion pathologique est restée, jusqu'à ce jour, dans l'ombre. La faute en est, pensons-nous, à certaines idées doctrinales, encore survivantes, qui font de la tuberculose une maladie de misère, de déchéance, incapable de donner naissance à des produits plastiques. Elle en est, surtout, à une conception anatomique trop absolue des lésions tuberculeuses. » Le « rhumatisme tuberculeux prend son essor », il trouve confirmation dans les observations de Bezançon, de Gaillard. La démonstration est uniquement clinique. Pourtant dès le début Poncet apporte un cas de rhumatisme tuberculeux, secondaire chez un phthisique, avec inoculations positives au cobaye (Dor, *in* Patel, 1901-1902). On sait quelle fortune a eu la doctrine de M. Poncet ; il faut insister sur ce fait que « la conception du rhumatisme tuberculeux est née de l'observation clinique...

que la démonstration est avant tout clinique..., les méthodes de laboratoire n'ont au surplus qu'une valeur relative... » C'est donc uniquement d'après les coïncidences cliniques que Poncet va se baser pour affirmer l'origine tuberculeuse de nombre d'affections articulaires et abarticulaires. On sait quelles vives critiques a suscitées cette méthode, on lui a reproché « d'être sujette à bien des erreurs » et on a objecté au maître Lyonnais que « les preuves bactériologiques ne sont données que par exception »

De 1896 à 1901 se généralise donc le grand mouvement qui aura bientôt son triomphe complet.

Les travaux vont devenir de plus en plus nombreux :

En 1902 mémoire de Quénu et Judet sur les rétrécissements fibreux de l'intestin grêle confirmé par la thèse de Patel et en 1904 par Bérard et Leriche; travail de Gilbert et Weil sur la tuberculose du pancréas; publications de Leredde sur les angiodermes tuberculeuses. — Mémoire capital de Bombici sur l'encéphalite bacillaire aiguë hémorragique. Le premier, cet auteur a pu déceler dans les foyers hémorragiques le bacille de Koch, il donne donc la preuve irréfutable de l'existence des encéphalites bacillaires aiguës. D'autres faits d'encéphalites hémorragiques bacillaires sont publiés par Pasinetti (1903), par Raymond et Cestan (1904), par Alquier Baudouin (1907), mais sans preuves bactériologiques. — Article de Durante sur la tuberculose musculaire dans le nouveau traité de Cornil et Ranvier. Durante résume les travaux antérieurs de Klippel (1877), de Cadiot, Gilbert et Roger (1893), sur les scléroses musculaires des animaux, de Delorme sur la myosite tuberculeuse scléreuse primitive et de Reverdin sur la sclérose musculaire primitive avec rares follicules. Il insiste à la faveur d'observations nouvelles personnelles sur les bacilloles aiguës interstitielles non folliculaires, il rappelle le cas de Jolly où la preuve a été donnée par la constatation du bacille; il décrit les myosites scléreuses sans follicules.

L'année 1902 est marquée par les si importantes leçons cliniques du professeur Landouzy sur les *sériles* bacillaires, et par la série des communications de Poncet et les travaux de ses élèves.

C'est en 1902 et 1903 que Landouzy, dans ses Cliniques de l'hôpital Laënnec, s'attache à l'étude des *sériles* bacillaires atypiques, il nous les décrit dans toutes les séreuses de l'organisme, insistant en particulier sur les méningites, les arthrites et synovites, il nous retrace chez des phthisiques l'histoire des polyarthrites bacillaires simulant le rhumatisme de Bouillaud, faits qu'il avait déjà signalés en 1886 dans ses Cliniques de la Charité; il individualise la polyarthrite bacillaire primitive d'apparence.

Le professeur Poncet poursuit cette si intéressante étude et inspire nombre de thèses lyonnaises: les thèses de Bouclier sur les « méningites bacillaires curables », de Villedieu sur la sciatique tuberculeuse, de Vaisade sur la « névralgie faciale tuberculeuse », de Verdeau sur « les cardiopathies inflammatoires d'origine tuberculeuse », de Patel sur les « tuberculoses de l'intestin grêle », de Mailland sur « les exostoses tuberculeuses », de Pouly sur « les rapports de la tuberculose avec le rhumatisme chronique », de Leret sur « l'arthrite ankylosante d'origine tuberculeuse », de Chambellant sur « la fréquence des arthropathies dans les tuberculoses

médicales et chirurgicales », de Geniaux sur « le rhumatisme articulaire aigu tuberculeux », de Trebeneau sur la « fréquence du rhumatisme tuberculeux dans les tuberculoses viscérales et locales »... etc. La si remarquable thèse d'Arloing sur la tuberculose de l'estomac confirme ces tendances. Poncet décrit, au nom de la clinique, l'érythème noueux tuberculeux déjà individualisé par Landouzy, et d'autres localisations de ce qu'il appelle le rhumatisme tuberculeux. Le savant professeur lyonnais résume sa conception le 15 juillet à l'Académie de médecine.

Poncet trouve confirmation de ses idées dans les deux thèses parisiennes de Cubertafon sur les « arthrites tuberculeuses à forme rhumatismale » (1902) et de A. Gaillard « De la polyarthrite aiguë tuberculeuse à allures cliniques rhumatismales » (1902) et dans l'article de Schreb sur le pseudo-rhumatisme tuberculeux.

Les années 1903 et 1904 sont décisives dans cette histoire des bacillose non-folliculaires.

De tous côtés paraissent observations et mémoires ; on découvre des bacillose non-folliculaires dans tous les tissus :

En neurologie Klippel démontre que le syndrome de la paralysie générale progressive peut être due à une méningite bacillaire chronique tantôt folliculaire et tuberculeuse, tantôt non-folliculaire. Anglade et la thèse de Bour le confirment. Anglade jette encore la suspicion de bacillose sur les méningoencéphalites de l'enfance et soupçonne la tuberculose à l'origine de l'arriération mentale. Sand, Rommelaëre, sur des preuves cliniques, soutiennent que des scléroses médullaires polysystématiques peuvent être d'origine bacillaire. Dans la thèse d'Armand Delille consacrée à l'action des poisons adhérents d'Auclair sur le névraxe, on trouve des documents intéressants touchant les bacillose non-folliculaires. S. Arloing cite dans la *Revue de la tuberculose* (1904, p. 10. Pl. I, fig. 1) des faits de bacillose non-folliculaires des poumons : « tissu fibroïde pulmonaire que rien ne différencie histologiquement d'un processus inflammatoire subaigu quelconque ». Pautrier, dans une thèse remarquable, résume la question des tuberculoses cutanées atypiques (1903). Aux surrénales Lœper et Oppenheim obtiennent des lésions non-folliculaires étendues parsemées de follicules en inoculant les toxines d'Auclair. Prodi, Biuciu publient des cas de « pseudoleucémie » tuberculeuse que vont retrouver Zuppinger, 1904, Rispal, 1906, Weil et Lesieur, 1907, etc... Ferrand et Rathery présentent à la Société médicale une observation d'endocardite secondaire avec preuve du bacille. Jeanselme et Weil individualisent une sclérose hypertrophique splénique bacillaire, 1904. Guido Sotti décrit une myocardite aiguë hémorragique d'origine tuberculeuse (1904).

Mais ce sont surtout les Cliniques de Landouzy, de Poncet, l'article de Jousset, dans les archives de médecine expérimentale sur les bacillose rénales, la série des communications de Léon Bernard et Salomon à la société de biologie qui marquent les années 1903-1904.

Landouzy revient dans ses *Leçons cliniques* sur les **polysérites bacillaires**, il nous cite des observations de polyarthrites aiguës *cliniquement primitives*.

Poncet au Congrès de Chirurgie de 1903 développe sa conception du rhumatisme tuberculeux et continue ses études avec Leriche qui fut pour lui, dit-il, « non seulement un précieux collaborateur, mais encore un initiateur. » Il publie : *Le Rhumatisme tuberculeux morbus coxæ senilis d'origine tuberculeuse*; *Le Rhumatisme tuberculeux ankylosant*. Il fait faire à Pechiné sa thèse sur le « rhumatisme tuberculeux primitif », thèse confirmée l'année suivante par celle de Mazat sur la « fréquence du rhumatisme tuberculeux primitif ». Avec Leriche il insiste sur le « rhumatisme tuberculeux ankylosant », confirmé bientôt par les travaux de Pic et Bombes de Villiers, Montet, Guerspacher (1903), de Thévenot, de Forestier (1904) ; les travaux et thèses qu'il inspire sont nombreux : communications de Coudray au Congrès de Chirurgie de 1903, *La tuberculose articulaire, rhumatisme tuberculeux probable*, de Dor, de Mailland, de Thévenot, Mouriquand, de Merson, de Michel, de Bouveyron, Bentz, Andrieu, Trompofolski, Schneider, Reillet, de Zemb, Chalier ; *Pathogénie du rhumatisme tuberculeux*, par Delore. Autour de lui, on décrit « la tarsalgie des adultes, pied plat douloureux, pied valgus ou non, d'origine tuberculeuse, tuberculose inflammatoire », (Molimard, Martin, 1904), « la rétraction de l'aponévrose palmaire d'origine tuberculeuse » (Perdrizet, 1904); « l'entérococolite d'origine tuberculeuse, rhumatisme tuberculeux abarticulaire » (Borreil, 1905); « l'hydrocèle essentielle primitive d'origine tuberculeuse, rhumatisme tuberculeux » (Duc, 1903) ; « pachy-vaginalite et hématocèle de nature tuberculeuse » (Causseret, 1904); « pathogénie des kystes poplités » (Astier, 1904); « iritis de nature tuberculeuse » (Leriche, 1904), etc... Poncet fait la synthèse de ces faits dans les *Archives internationales de Gand* : « Tuberculose septicémique, rhumatismale, spécifique; trilogie anatomique et clinique de l'infection bacillaire », et avec Mailland dans son livre : *Le Rhumatisme tuberculeux* (œuvre médico-chirurgicale). La question est dès lors à l'ordre du jour et suscite de nombreuses discussions, des négations et des confirmations. Fernet à l'Académie discute sur le rhumatisme tuberculeux et les arthropathies tuberculeuses. Mauclaire, Barbier, Broca y consacrent d'intéressantes cliniques; Mauclaire, sur « les arthrites tuberculeuses d'allure rhumatismale ou rhumatoïde » (1903); Barbier sur « le rhumatisme tuberculeux chez l'enfant » (1903); Broca sur « les arthrites tuberculeuses à forme rhumatismale, hydarthrose tuberculeuse du genou » (1904). Bezançon apporte à la Société médicale ses remarquables observations, Bezançon et Auclair inspirent les thèses de Gaillard (1902), de Cubertafo (1903), Barbier celle de Lyonnet (1904), Dieulafoy celle de Raynaud (1904), Hutinel celle de Junès (1905). On en retrouve l'écho en Allemagne avec Mohr, en Suisse avec Karcher, en Angleterre avec Parkes Weber.

Jusque-là la démonstration était clinique. Dieulafoy et Grifflon lui donnent une confirmation bactériologique longtemps attendue : inoculation positive du liquide d'hydarthrose résiduelle d'une polyarthrite aiguë primitive.

La question des cirrhoses tuberculeuses est renouvelée sous la puissante impulsion de Triboulet et de Jousset. Triboulet suspecte les cirrhoses hypertrophiques à marche lente, parfois curables. Il soulève la ques-

tion devant la Société médicale des hôpitaux de Paris le 30 avril 1903 : il bat en brèche l'origine alcoolique de certaines cirrhoses hypertrophiques et se demande quelle est la part de la tuberculose ; il rappelle la statistique du référendum de Boix dans les *Archives de Médecine*, et celle de Kelynach (*Quarterly Journal of Inebriety*, avril 1902, p. 177) qui est très frappé de la fréquence de la « péritonite tuberculeuse » chez nos sujets atteints de cirrhoses hépatiques : 14 tuberculoses pulmonaires aiguës et 12 tuberculoses péritonéales sur 121 cas. « Cette hypothèse de Triboulet ne souleva pas d'objections, et, au contraire, plusieurs membres de la société, MM. Siredey (p. 467), Merklen vinrent confirmer qu'ils avaient été frappés eux aussi par l'association de la cirrhose hépatique et de la tuberculose, dans des cas où il ne semblait pas y avoir simple coïncidence ou complication intercurrente. » (Blondin.)

Jousset un peu auparavant (*Semaine médicale* du 21 janvier 1903) à propos de l'inoscopie, avait écrit : « Dans les ascites, c'est avec une assez grande fréquence, qu'on peut déceler le bacille de Koch, et je ne parle pas ici seulement d'épanchements dus à la tuberculose péritonéale, mais d'ascites réputées cirrhotiques, ou liées à des hépatites hypertrophiques dites alcooliques. » Aussi concluait-il, à la séance suivante (mai 1903, p. 458) dans sa communication sur les cirrhoses alcooliques et cryptotuberculeuses : « Nombre de cirrhoses hépatiques, classées dans le type hypertrophique alcoolique, sont en même temps et peut-être exclusivement des cirrhoses tuberculeuses. » Triboulet avait apporté les documents étiologiques et cliniques ; Jousset s'appuie sur les inoculations du liquide ascitique et du foie. Ces travaux sont suivis d'observations confirmatives : Jonescu, Carrière, Sergent et Lemaire (1903), Mouisset et Bonnamour (1904), Mongour et Sérégé, Courmont et Cade, Mya, M^{me} Lanos (1904) ; Bernard et Sabaréannu insistent sur l'unité des cirrhoses tuberculeuses. Blondin (1905), se « gardant de généraliser », montre « par des arguments étiologiques, cliniques, anatomiques et expérimentaux et enfin par quelques considérations tirées de la thérapeutique médicale et chirurgicale des cirrhoses, que certaines cirrhoses hypertrophiques dites alcooliques sont peut-être d'origine tuberculeuse (unique ou mixte) et qu'en tout cas elles sont bacillifères... » C'est une thèse de démonstration.

La démonstration des cirrhoses tuberculeuses s'enrichissait des preuves de reproductions expérimentales de Bezançon et Griffon, de Lamy, de Claude (1903), Thévenot (1904). Courcoux et Ribadeau Dumas expérimentent au foie les toxines d'Auclair et obtiennent quelques réactions non-folliculaires.

Aux reins (1903-1904) la belle série des travaux de Jousset en pathologie humaine, de Léon Bernard et Salomon en médecine expérimentale vont faire des bacilloles non-folliculaires du rein les mieux connues de toutes. Jusque-là nous n'avons eu pathogénie que des idées vagues, souvent inexactes ; grâce à ces auteurs la nature bacillaire locale des lésions va être démontrée ; c'est dire l'importance capitale de leurs travaux. Chez l'homme, Jousset démontre les néphrites parenchymateuses : gros rein blanc sans amylose (obs. 4), gros reins congestionnés (obs. 5 et 6) par la

constatation directe du bacille dans les lésions, et par les inoculation au cobaye (obs. 2 et 4); par la même méthode il démontre l'existence des néphrites scléreuses interstitielles (obs. 3, inoculation positive). Léon Bernard et Salomon reproduisent ces lésions dégénératives et interstitielles avec les toxines d'Auclair, apportant la preuve de la reproduction expérimentale; leurs recherches publiées à la Société de Biologie et dans le Journal de physiologie et pathologie générale sont résumées dans l'excellente thèse de Salomon (1904). Ils reproduisent ces lésions avec le bacille, 1904-1905.

Ces recherches venaient confirmer l'individualisation de la néphrite parenchymateuse faite par Landouzy et Léon Bernard en 1901; elles prouvaient l'existence de la néphrite scléreuse bacillaire; c'est là une notion nouvelle de très grande importance. En effet dans les traités classiques, la tuberculose ne fait pas partie de la longue énumération des causes des néphrites scléreuses atrophiques. Dans les anciens travaux, on trouve des observations de néphrites atrophiques scléreuses, mais le plus souvent méconnues ou hésitantes, telle est l'observation XLI de Cahen et l'observation IV de Daunic. Les observations de Heyn ont trait à des néphrites parcellaires. C'est donc à Jousset (1904) et à Léon Bernard (1904 et 1905) que l'on doit leur individualisation et leur affirmation. Jousset cite une observation de tuberculose fibreuse ancienne et atrophie rénale complète avec inoculation, Léon Bernard en apporte bientôt une semblable et il ajoute «... à petites doses l'éthérine ne provoque dans les reins que des foyers de sclérosé embryonnaire sans lésions folliculaires, on peut supposer que chez l'homme des bacilles peu actifs partis de lésions pulmonaires torpides sont arrivés au rein et qu'au lieu d'y produire des granulations, ils y ont déterminé par leur poison spécial une réaction conjonctive de ce genre, qui lentement, progressivement aboutit à la production d'une néphrite interstitielle. » « Nul doute, dit-il, que des observations semblables ne deviennent plus nombreuses lorsqu'on aura appris à les rechercher »; en 1908, Devic et Rieux ajoutent deux observations (petits reins granuleux typiques de 50 et 80 gr., de 90 et 100 gr. chez des sujets jeunes). Dans ces deux cas la démonstration n'est que clinique (loi de coïncidence et précession clinique), la recherche du bacille est restée négative.

Braillon avec Jousset (1903), puis avec Oettinger (1904) démontrent l'existence de l'endocardite primitive aiguë, bacillaire, non-folliculaire et fibrineuse, par la bacillémie pendant la vie, par la constatation du bacille dans les lésions valvulaires et les inoculations à l'autopsie. Vaquez rappelle une observation personnelle semblable. Oettinger et Braillon ont pu saisir le passage à l'état chronique. La thèse de Braillon (1904) marque une des dates les plus importantes dans la démonstration des bacillooses non-folliculaires. Léon Bernard et Salomon reproduisent expérimentalement ces endocardites par injection artérielle sans traumas valvulaires. Grâce à leurs belles recherches la démonstration est complète (1904). La même année Lortat-Jacob et Sabaréanu colorent le bacille de Koch dans les végétations fibro-calcaires mitrales d'un phtisique scléreux du service du professeur Landouzy. Les thèses de Chappé, élève de Barbier, sur les péricardites (1903), de Moynet sur « les péricardites inflammatoires » (1904),

de Minel sur la « tuberculose inflammatoire de l'endocarde » (1905), de Malmonté, « tuberculose pulmonaire et rétrécissement mitral » (1905) apportent des faits cliniques qui montrent l'importance des études de Braillon, Jousset, Oettinger, Léon Bernard et Salomon.

En 1904 Jousset développe ses remarquables études sur la bacillémie tuberculeuse.

Encore en 1904 paraît l'observation si peu connue et pourtant d'importance capitale de Dana et Hunt : myélite dégénérative avec bacilles de Koch dans le foyer médullaire. Ce fait est encore le seul où la preuve bactériologique ait été donnée des myélites bacillaires non-folliculaires.

On voit quelles contributions importantes apportent les deux années 1903 et 1904. Travaux de Landouzy sur les polysérîtes et polyarthrites ; de Poncet sur les « rhumatismes tuberculeux » ; de Triboulet Jousset, Claude sur les cirrhoses hépatiques ; de Jousset, Léon Bernard et Salomon aux reins ; de Braillon et Jousset, Oettinger et Braillon, Léon Bernard et Salomon à l'endocarde ; Dana et Hunt à la moelle. Jusque-là la pathogénie restait incertaine ou inexacte, Jousset, Léon Bernard fondent la théorie bacillaire locale des bacilloses non-folliculaires.

Les années suivantes confirment les si importantes découvertes de 1903-1904.

En 1905 : travaux de Klippel sur la paralysie générale d'origine tuberculeuse, de Clément sur les myélites tuberculeuses, de Blondin sur les cirrhoses hépatiques ; de Ricard et Chevrier sur les sténoses du pyloré. Poncet et ses élèves continuent leurs recherches sur le « rhumatisme tuberculeux » : « tuberculose inflammatoire » et « rhumatisme ankylosant » par Poncet et Leriche ; tarsalgie par Thévenot et Gauthier ; Hallus valgus tuberculeux par Cotte ; localisations viscérales par Vinay ; « tuberculose inflammatoire du cœur et du péricarde » par Thévenot ; localisations auriculaires par Marnat et oculaires par Dor, Fonsagrives ; érythèmes par Pons ; goître par Cotte, goître exophtalmique par Gabourg (1905), puis par Dumas (1906-1907). Breton et Vansteenberghé à Lille, Raynaud, Junès à Paris apportent confirmation aux localisations articulaires. Mailland recueille la longue bibliographie sur le sujet ; et avec sa haute autorité J. Tessier, au congrès de Liège, n'hésite pas à déclarer que « la tuberculose inflammatoire ne soulève plus aujourd'hui que des controverses d'ordre secondaire ».

Le congrès de la tuberculose est l'occasion d'importantes communications de Landouzy et Labbé sur la chlorose, de L. Bernard et Salomon sur les néphrites non-folliculaires, de Claude sur un tuberculome scléreux médullaire, de Raymond et Alquier sur les lésions médullaires des Pottiques, de Laignel-Lavastine sur l'écorce cérébrale des tuberculeux, d'Anglade sur les cérébro-scléroses, de Garnier et Thaon sur l'hypophyse des tuberculeux. C'est là encore que Léon Bernard développe sa conception de la bacilliose arthritisante, que Poncet et Leriche vont reprendre et confirmer en 1907.

Enfin en 1905 avec l'article de Mosny et Léon Bernard dans le nou-

veau Brouardel et Gilbert la conception des bacilloles non-folliculaires entre dans les traités classiques.

En 1906 la série continue : travail princeps de Léon Bernard et Bigard sur les lésions non-folliculaires dégénératives et scléreuses des surrénales ; scléroses expérimentales de la rate par Paris et Salomon ; purpura par Carnot, Bensaude et Rivet que confirment en 1907 Mosny et Harvier ; artério-sclérose tuberculeuse grâce à l'intermédiaire d'une néphrite d'après Pic et Bonnamour ; excellente étude de Fiessinger sur le myocarde des tuberculeux ; thèse de Gimbert sur les psycho-névroses d'origine tuberculeuse ; observations d'Alquier de lésions médullaires chez les tuberculeux ; syringomyélie et tuberculose par Alquier et Lhermite ; méningites atypiques par Villaret et Tixier ; néphrites aiguës associées à des lésions folliculaires par Castaigne et Lavenant ; néphrites bacillaires par Jousset et Jean Troisier. L'Ecole lyonnaise nous apporte de nombreux travaux et documents : Poncet et Leriche, « anatomie pathologique du rhumatisme tuberculeux », « pathogénie des ankyloses spontanées et particulièrement des ankyloses vertébrales », « tuberculose inflammatoire à forme néoplasique, adénome du sein du corps thyroïde... d'origine tuberculeuse », « lipomes d'origine tuberculeuse », « rétraction de l'aponévrose palmaire », « rhumatisme musculaire tuberculeux » que complètent leurs élèves Valentin, Roussel, Dez, Bouygues, Chalier, Horand, la thèse de Mossier sur la « chorée d'origine tuberculeuse », le travail de Cavaillon et Bardin sur les néoplasies inflammatoires du côlon pelvien, etc., etc.

L'année 1907 ajoute des faits et mémoires que leur nombre croissant empêche de citer tous : méningites (Siredey et Tinel) méningo-encéphalite subaiguë (Alquier et Baudouin), méningo-encéphalite hémorragique (Chartier), ostéo-arthropathie hypertrophiante d'origine tuberculeuse (Alamartine), « tuberculose inflammatoire à localisations multiples, pseudo-rachitisme tardif » (Poncet et Alamartine), et « rachitisme congénital dans une famille de cobayes nés de mère tuberculeuse » (Lesieur), « tuberculose hypertrophique et sténose de l'urèthre chez la femme » (Hartmann et Lecène), « tuberculose inflammatoire du col de l'utérus » (G. Cotte), érythème noueux (Landouzy), ulcères dits variqueux (Milian), pityriasis rubrapilaire (Milian), bacilloles pancréatiques (Salomon et Halbron), neurofibromatose d'origine tuberculeuse (Mossé), artérites et anévrysmes (Poncet et Chalier), symphyse péricardique (Rhenter), périviscérites (Legendre et Philibert, Poncet et Leriche), inoculation positive de liquide d'arthrite sèche sénile (Milian), etc.

En 1908, parmi les nombreux mémoires il faut faire une place à part à Poncet et Leriche, tuberculose inflammatoire, véritable diathèse fibreuse ; M. Labbé et Agasse Lafont, anémie pernicieuse d'origine tuberculeuse ; à Delbet et Cartier, inoculation positive de liquide d'arthrite chronique déformante ; à Esmein et Leconte, « cirrhose de Hanot » de nature tuberculeuse ; à Landouzy et Lœderich, septicémie subaiguë, bacillaire avec endocardite ; à Jean Lépine, encéphalites tuberculeuses subaiguës avec troubles mentaux, etc.

Telle est la longue série des travaux, qui peu à peu ont assuré le

triomphe de la conception des tuberculoses atypiques histologiquement ou bacilloles non-folliculaires. Avant les leçons de Landouzy ce ne sont qu'hésitations et confusion, il suffit de relire les meilleurs travaux classiques de l'époque (thèse de Hanot, 1884), pour s'en convaincre. Dès 1880, à propos de la pleurésie et de la typho-bacilliose, Landouzy dégage la conception des tuberculoses atypiques et grâce à sa ténacité il finit par l'imposer : tout s'éclaire alors et c'est à la clarté que jette cette doctrine qu'on doit en apprécier l'importance capitale. De 1880 à 1890 les observations et travaux confirmatifs sont peu nombreux (Besnier, Thaon, Hutinel, Raymond, Hanot, Lauth, Gilbert). Peu à peu les observations s'accroissent. Les rapports de la tuberculose et de ces affections sont si évidents que beaucoup se laissent persuader, mais, toujours dominé par le dogme de la spécificité du follicule tuberculeux, on admet *a priori* et par analogie que ces lésions non-folliculaires sont dues aux toxines diffusibles du tuberculeux. Les travaux deviennent de plus en plus nombreux de 1890 à 1903. En 1903-1904, grâce aux travaux d'Haury et de Darier à la peau, de Jousset, Léon Bernard et Salomon aux reins, de Brailon, Jousset, Oettinger, Léon Bernard et Salomon à l'endocarde, la pathogénie s'éclaire et s'appuyant sur les travaux d'Auclair, ces auteurs affirment la nature bacillaire locale de ces bacilloles non-folliculaires. Dans les dernières années (1903-1908) les observations confirmatives sont partout recueillies et peut-être s'étonnera-t-on de les savoir si nombreuses et déjà si anciennes sur une question que trop d'auteurs croient ne dater que de quelques années. On découvre des observations oubliées, on reconnaît la bacilliose dans des observations méconnues. Les observations princeps suscitent des recherches dans d'autres tissus, et, grâce à elles, on est entraîné à reconnaître la bacilliose dans des localisations, où on ne la soupçonnait guère.

Les faits sont donc innombrables. Mais peu sont appuyés sur des preuves bactériologiques. Au cœur, aux reins, à l'endovaine, au foie, ces preuves ont été données, mais presque partout ailleurs les seuls arguments cliniques ont été invoqués et pour beaucoup de faits il se mêle une grande part d'hypothèse. C'est cette part d'hypothèse que j'ai tenté de réduire pour trois exemples que j'avais choisis : le foie, la peau, le névraxe. Depuis cinq ans que sous l'inspiration de mon maître le professeur Landouzy, je me suis attaché à cette étude qu'il a faite sienne, j'ai pu rassembler des faits nombreux et des preuves nouvelles de certitude absolue : constatation directe de bacille, inoculations positives, reproductions expérimentales. Mes recherches ont surtout porté sur les typho-bacilloles, sur les hépatites et cirrhoses, sur les tuberculides cutanées, sur les méningites et encéphalites non-folliculaires, sur les insuffisances pruriglandulaires endocriniennes (avec M. Claude). Sous la direction du

professeur Landouzy, j'ai rassemblé des faits d'emphysème et d'asthme et étudié les endocardites infantiles. Tous ces faits ont été réunis dans mon mémoire de médaille d'or, et beaucoup de ces observations ont été publiées dans des périodiques. Tous ces faits sont prouvés bactériologiquement : J'ai pu, pendant la vie du malade démontrer chez deux typhobacillaires la bacillémie, et j'ai reproduit de cette typhobacilliose toutes les modalités anatomo-cliniques. J'ai été assez heureux pour ajouter aux faits si rares de cirrhoses, démontrés bactériologiquement de Triboulet, Jousset, Blondin, 6 cas de cirrhoses prouvées soit par l'inoculation, soit par la constatation du bacille et je suis parvenu à reproduire en série les cirrhoses hépatiques bacillaires. J'ai pu donner les mêmes preuves dans toute une série de dermatoses que la clinique avait seules affirmées, et en collaboration avec Laroche, j'ai reproduit expérimentalement les tuberculides cutanées non-folliculaires. J'ai donné la preuve du bacille dans une série de méningites et dans un cas d'encéphalite, j'ai avec Jean Troisier reproduit expérimentalement la méningite non-folliculaire. Enfin avec le professeur Landouzy, j'ai cité les deux premiers cas d'endocardite infantiles prouvés par l'inoculation au cobaye et retrouvé chez le nourrisson la forme de septicémie subaiguë décrite par mon maître chez l'adulte. J'insiste sur la valeur de ces démonstrations appuyées, non pas sur les seules coexistences cliniques toujours sujettes à l'erreur, mais sur des preuves bactériologiques qui emportent la conviction. J'ai donc au foie, à la peau, au système nerveux, tenté de substituer des certitudes à des probabilités.

Après cette étude de faits que je n'ai pu poursuivre que grâce à l'enseignement et à la libéralité inlassable de mes maîtres d'internat, j'ai tenté l'étude pathogénique. Jousset et Léon Bernard avaient montré la nature bacillaire locale des bacillooses non-folliculaires, mais le mécanisme d'action locale du bacille restait obscur, j'ai essayé de pénétrer le déterminisme de l'action bacillaire ; dans cette étude j'ai trouvé près de Léon Bernard l'aide qu'il ne m'a jamais ménagée depuis le début de mes études et une collaboration dont je suis fier ; notre rapport à la Société de la tuberculose fut la première synthèse de ces faits.

Tous les faits anciens et récents étaient épars dans des travaux isolés, quelques points seulement de cette vaste question avaient été traités d'ensemble. Je les ai rassemblés et synthétisés, j'ai résumé leur histoire.

Cette thèse est le premier travail d'ensemble sur les bacillooses non-folliculaires, elle est le résumé de la conception du professeur Landouzy avec toutes les preuves confirmatives que vingt-huit ans ont apportées.

Cette question des bacilloses non-folliculaires est agitée de toutes parts : à l'Académie, à la Société médicale des Hôpitaux de Paris et de Lyon, à la Société de chirurgie, à la Société de dermatologie, à la Société de la tuberculose, à la Société de Médecine Interne, dans les Congrès. En dépit de nombreuses divergences, il est facile de résumer l'état actuel de la question.

Malgré l'évidence des faits, beaucoup d'auteurs restent hésitants, c'est qu'on a tort de mettre sur le même plan des faits démontrés, des faits probables, des faits possibles mais encore incertains.

Des bacilloses rénales, endocarditiques, hépatiques, cutanées, méningées, encéphaliques, on ne peut plus douter, après les preuves bactériologiques qu'en ont données Jousset, Léon Bernard et Salomon, Oettinger et Braillon, Darier, après toutes celles que j'ajoute ; les récentes discussions ont montré que pour ces localisations la démonstration était complète, c'est qu'en effet les preuves apportées, constatations de bacilles, inoculation et surtout reproductions expérimentales donnent une certitude absolue.

D'autres localisations bacillaires : polyarthrites et monoarthrites aiguës et chroniques, ne sont guère non plus contestables, puisque les preuves de l'inoculation positive ont été données dans quelques cas, et bien que la démonstration n'existe que pour quelques-uns des très nombreux cas incriminés.

Mais là où les discussions persistent, c'est à propos des généralisations faites par Poncet et ses élèves, à propos de nombre d'affections qui n'ont pour preuves que les coexistences cliniques, tels sont les scoliose, pied plat, rétraction de l'aponévrose pulmonaire, coxa vara, hallus valgus, genu valgum, etc., la chorée, le goître exophtalmique, etc...

C'est qu'en effet la méthode des coexistences cliniques, qui seule a servi à établir la suspicion de bacilliose, laisse place à des erreurs nombreuses, on niait autrefois de parti pris les bacilloses non-folliculaires, quelques-uns des initiateurs trouvent qu'aujourd'hui on la trouve peut-être partout et sans raison convaincante, « par cette précipitation » beaucoup craignent de voir compromettre une bonne cause.

Cette méthode de Poncet et ses résultats ont été vivement attaqués à plusieurs reprises et encore l'été dernier à la Société de chirurgie. Dans sa retentissante communication sur « la tuberculose et ses formes méconnues » (19 juin 1908), (dont notre rapport à la Société de la tuberculose avec Léon Bernard fut l'occasion), Poncet affirme que « les divers accidents pathologiques qui évoluent chez un tuberculeux doivent, en général, être considérées comme des manifestations de la tuberculose ». Partant de ce principe, « une quantité d'affections dont on a jamais rendu la tuberculose responsable deviennent des manifestations tuberculeuses. » « C'est précisément le caractère de la tuberculose inflam-

matoire que tout s'y avère étiologiquement par les seuls considérants cliniques. »

MM. Delbet, Quénu, Tuffier, Broca, Kirmisson, Lucas Championnière.. trouvent « fort exagérée dans ses termes la proposition de M. Poncet » et tout en appréciant les progrès qu'ont fait réaliser les efforts de l'école lyonnaise, Tuffier pense qu'il ne faut pas aller trop loin dans cette voie.

M. Pierre Delbet considère que la clinique ne peut servir que d'indication, « il faut avouer, dit-il, qu'un certain nombre d'affections que l'on ne considère pas comme tuberculeuses ont beaucoup de chance de l'être », mais les simples moyens cliniques sont « insuffisants pour prouver que toutes les lésions que présentent un tuberculeux sont de nature tuberculeuse ; il faut puiser ses arguments à des sources plus sûres, il faut mettre à contribution l'histologie et l'expérimentation ». La clinique lui fait soupçonner la nature bacillaire de plusieurs néoplasies « mais elle ne lui permet évidemment pas de l'affirmer et c'est pour cela qu'il poursuit patiemment ses recherches par des procédés plus scientifiques ».

M. Broca, dans une série de lettres ouvertes adressées à M. Poncet et publiées dans la *Tribune médicale* (nos 34, 35, 36, 37, 38), a fait la critique de la conception générale du professeur lyonnais, de sa méthode, et des applications que lui et ses élèves en ont faites. Broca se refusant d'avoir jamais nié « la tuberculose à lésions banales, non-folliculaires, d'aspect inflammatoire », veut « tracer des lignes de démarcations entre le vrai, le faux, le certain, le possible, le connu, l'inconnu. » « Les coexistences cliniques de tuberculose ne prouvent pas que l'affection rencontrée chez le tuberculeux, soit d'origine tuberculeuse... J'ai lu, dit Broca, à peu près toutes vos publications et celles de vos élèves, et j'en ai retenu, comme vous venez de le dire, que pour vous, toute lésion survenant chez un sujet atteint de tuberculose avérée, préalable, concomitante ou ultérieure, doit être, jusqu'à preuve du contraire, tenue pour tuberculeuse, et que la fréquence de cette coexistence est à elle seule démonstrative. Parti de l'idée que le rachitisme tardif et ses conséquences : scoliose, pied plat, coxa vara, genu valgum, sont de la tuberculose inflammatoire, vous considérez votre assertion comme démontrée, parce qu'un auteur a trouvé des signes de tuberculose chez 70 0/0 de scoliotiques. Or je conteste toute valeur à ce raisonnement, avec lequel on peut démontrer la nature tuberculeuse de n'importe quelle lésion... Personne ne met en doute la valeur de la méthode clinique, elle seule peut nous guider dans nos recherches. Une coïncidence ouvre notre œil, mais ne doit pas faire davantage », la preuve absolue n'est donnée que par les méthodes qui mettent en évidence l'agent causal. « Il faut, dit Broca, éviter de se laisser entraîner par le raisonnement par analogie : « La tuberculose le peut, donc elle le doit, donc elle le fait... et je l'ai prouvé », « vous croyez la

démonstration faite et nous ne le croyons pas... » « Je crains, répète Broca, que vous ne vous laissiez entraîner un peu loin, par le zèle généralisateur d'une foi que nous savons ardente et je reste en méfiance contre certaines hypothèses dont nous sommes loin de toucher la démonstration, contre certains abus du raisonnement par analogie. »

Dans l'œuvre commune que nous poursuivons, il est facile de résumer les différences qui séparent M. Poncet et l'École parisienne, ce sont des différences de méthode. Pour M. Poncet, la preuve des coexistences cliniques suffit à affirmer la nature bacillaire, nous au contraire nous réclamons des preuves plus convaincantes, bactériologiques et expérimentales ; je ne puis que souscrire aux réserves faites par Dellet, par Broca, à propos de la valeur de la méthode clinique. Mais je suis d'accord avec le maître lyonnais, sur l'existence de « bacilloses avirulentes », lésions d'origine bacillaire, où pourtant *au moment de l'examen* il est impossible de mettre en évidence le bacille, soit que le bacille ait été détruit, soit que la lésion soit toxinique, soit qu'elle soit une dystrophie herédo-tuberculeuse. Nous trouvons M. Poncet et son école trop hardis, nous accusons leur méthode d'être incertaine. Ils nous trouvent retardataires et jugent excessif « notre rigorisme expérimental ». « L'argument clinique paraît valable à M. Poncet, me disait un de ses élèves, puisqu'il a valu pour d'autres exemples, aussi la méthode rigoureuse que vous employiez avec succès ne lui semblait-elle qu'une confirmation de ce qu'il a peu à peu deviné... » On n'a donc pu reprocher à M. Poncet une méthode sujette à l'erreur, on a pu trouver trop hardies et encore toutes hypothétiques ses généralisations fondées uniquement sur les coexistences cliniques, on l'a accusé de soupçonner partout la tuberculose, dans toutes les affections d'étiologie mal connues et « de supposer ce qu'il fallait prouver » ; on doit exiger de lui, des preuves convaincantes bactériologiques qui ne sont pas encore données. Mais au moins, faut-il reconnaître au maître lyonnais et à son école, d'avoir suscité sur cette question de nombreux et très intéressants travaux.

EN RÉSUMÉ :

Les bacilloses non-folliculaires sont démontrées sans contestation possible, il ne s'agit plus que de faire le départ entre les faits certains et incertains ; l'état actuel de nos connaissances est facile à résumer, si l'on veut adopter la classification *provisoire* suivante :

1° Bacilloses non-folliculaires démontrées et d'absolue certitude (pneumones, rein, foie, peau, névraxe, endocarde, endoveine, etc.).

2° Bacilloses très probables, parce qu'ayant reçu pour quelques exemples, la démonstration bactériologique (polyarthrites et monoarthrites aiguës, subaiguës et chroniques).

3° Bacilloses non-folliculaires possibles mais encore incertaines (rachi-

tisme tardif, lipomes, etc), n'ayant comme preuves que les coexistences cliniques. Pour ces dernières, on doit dire qu'indiquée par la clinique, leur nature bacillaire n'est encore qu'une hypothèse qui ne deviendra une certitude qu'avec les preuves bactériologiques. Dans ce groupe d'attente nous devons travailler à restreindre le plus possible la part d'hypothèse; nous devons, dans ces bacilloses, qui peut-être sont dues indirectement au bacille et d'origine toxiniennne, nous attacher surtout aux réactions tuberculiniques et à la reproduction expérimentale car, puisque les bacilles manquent dans ces lésions, les méthodes de coloration du bacille dans les produits pathologiques et d'inoculation sont évidemment impuissantes. Peu à peu les observations nouvelles répétées, avec contrôle bactériologique, les résultats des reproductions expérimentales élimineront les faits où il n'y avait que simple coïncidence de tuberculose et d'une affection non bacillaire, ils achèveront la démonstration de ce qui est vraiment bacillaire.

Maintenant que la conception générale de Landouzy est définitivement admise, il importe d'en compléter pour chaque exemple la démonstration bactériologique et de tenter pour toutes les lésions ce que Jousset et Léon Bernard ont fait au rein et à l'endocarde, ce que j'ai essayé de faire au foie, à la peau aux méninges et à l'encéphale.

Ainsi sera délimitée la part de la vérité et de l'erreur s'il s'en est glissé; en attendant, nous devons distraire la certitude de l'hypothèse.

Premier Exemple

FOIE : ORGANE GLANDULAIRE A TRAME CONJONCTIVO-VASCULAIRE

BACILLOSES HÉPATIQUES NON-FOLLICULAIRES

Le bacille de Koch crée au foie des réactions non-folliculaires multiples : hépatites congestives, dégénératives, interstitielles et scléreuses, parenchymateuses... (1) Tous les éléments histologiques du foie peuvent être lésés : tissu interstitiel et vaisseaux, cellules hépatiques et canaux biliaires.

La tuberculose hépatique est une des plus fréquentes localisations du bacille de Koch. Le bacille peut susciter au foie toutes les modalités cliniques et anatomiques de l'inflammation bacillaire.

Il crée des lésions folliculaires dites spécifiques et typiques : ce sont les granulations et les tubercules.

Il crée des lésions non-folliculaires dites atypiques, « non spécifiques » : ce sont les hépatites interstitielles et les scléroses des cirrhoses, les dégénérescences des foies gras et amyloïde, les congestions, les réactions parenchymateuses diffuses et nodulaires. A ces réactions non-folliculaires déjà si variées, il faut ajouter encore de petits « tubercules » et de gros « tubercules » caséux, qui macroscopiquement sont typiques mais qui microscopiquement n'ont pas la structure folliculaire.

Ces lésions folliculaires et non-folliculaires sont très souvent associées et intriquées, il est presque constant que les follicules s'entourent ou s'accompagnent de réactions non-folliculaires, et il est toutes les transitions entre les follicules et les formations non-folliculaires (2).

1. Les deux tissus du foie : trame conjonctive, cellules glandulaires hépatiques et cellules biliaires excrétrices, donnent des réactions non-folliculaires au bacille de Koch. Pour certains auteurs, les réactions des cellules épithéliales, hépatiques et biliaires, sont toujours non-folliculaires et les formations folliculaires ne peuvent dériver que de l'inflammation du tissu lympho-conjonctif. Après tant d'autres, nous avons soutenu (1906) que si la « cellule géante dérive le plus souvent de l'endothélium vasculaire » elle résulte parfois de la transformation d'un canalicule biliaire, que les cellules épithélioïdes sont des formes dégénératives aussi bien des cellules hépatiques et biliaires que des éléments lympho-conjonctifs. Les réactions des cellules épithéliales sont donc le plus souvent atypiques, mais parfois elles peuvent être typiques, et contribuer à la formation d'un follicule.

2. Je les ai sérieés et décrites dans la *Revue de la tuberculose* : « Le Processus tuberculeux hépatique », 1906, p. 481 et j'ai tenté de mettre en évidence l'unité du processus tuberculeux au foie.

Il est de règle que les foies gras, les cirrhoses, les hépatites parenchymateuses des tuberculeux soient parsemés de follicules plus ou moins rares. Mais il faut insister sur ce fait, qu'il existe des hépatites bacillaires dépourvues de tout follicule tuberculeux : congestions, dégénérescences, scléroses, etc... ces lésions n'ont rien histologiquement de caractéristique, et pourtant leur origine bacillaire est démontrée par la clinique, par la constatation directe du bacille, par l'inoculation positive, par la reproduction expérimentale.

Les réactions du foie au bacille de Koch sont donc plus complexes que ne le croyaient les anciens auteurs. Les formes de tuberculose ou mieux de « bacilloles hépatiques » non-folliculaires sont multiples et la fréquence des réactions hépatiques non-folliculaires apparaît de plus en plus grande, que le bacille agisse seul ou qu'il s'associe à l'alcoolisme, au paludisme, à la stase cardiaque ou à toute autre cause.

..

I. — HISTORIQUE

C'est peu à peu dans le cours du XIX^e siècle qu'ont été isolées les diverses formes de tuberculose hépatique : lésions folliculaires typiques et lésions non folliculaires atypiques, les premières universellement admises parce qu'elles répondaient au type anatomique classique du follicule, les secondes longtemps méconnues et encore discutées, parce qu'elles ne possèdent pas la signature du follicule. Les anciens auteurs ne signalaient que des cas mixtes : lésions non folliculaires parsemées de rares follicules ; dans ces dernières années seulement, on a osé affirmer la tuberculose dans des foies atteints de stéatose, d'amylose, d'hépatite interstitielle ou de sclérose, d'hépatite parenchymateuse, et dépourvus de tout follicule.

La stéatose du foie fut la première forme connue des tuberculoses hépatiques :

Ces lésions non folliculaires sont en effet si fréquentes que leur origine tuberculeuse s'imposa, avant même que les tubercules hépatiques fussent étudiés. « Presque tous les cas de dégénérescence graisseuse du foie, disait Andral en 1829, se voient chez des phtisiques. »

Quelques années plus tard on reconnaît la fréquente origine tuberculeuse de l'amylose hépatique.

Brissaud et Toupet, Hanot et Lauth, Sabourin complètent l'étude de la stéatose ; Brissaud montre la fréquence de la stéatose autour des tubercules typiques et il décrit une quatrième zone presque constante au tubercule hépatique ; Hanot et Lauth, Hanot et Gilbert insistent sur les associations de la stéatose aux autres formes de tuberculoses hépatiques, notamment aux scléroses ; Sabourin décrit une topographie nouvelle : l'évolution nodulaire graisseuse. Péron reproduit la stéatose du

foie chez le chien par injection de bacilles dans la veine porte. Malgré ces faits, le foie gras des tuberculeux n'est pas pour la plupart des classiques une bacilliose hépatique, elle n'est qu'une lésion cachectique banale.

La stéatose et l'amylose ne sont pas les seules dégénérescences, que crée au foie le bacille de Koch. Sabourin, Pilliet, Gilbert nous font connaître l'atrophie rouge, la nécrose, les dégénérescences granuleuses, etc.

Les cirrhoses tuberculeuses n'ont été individualisées que longtemps après la stéatose. Hutinel, Sabourin en 1881 publient les premiers cas de cirrhoses tuberculeuses: cirrhoses graisseuses ou plutôt hépatite interstitielle et dégénérescence graisseuse à évolution rapide; mais ces lésions sont associées à des formations tuberculeuses et à des follicules; il y avait en même temps étiologie alcoolique. Laure et Honorat montrent par des observations infantiles la part prépondérante sinon exclusive de la tuberculose et Brissaud et Toupet étudient cette cirrhose tuberculeuse. En 1887, Hanot et Gilbert s'attachent à cette étude et lui donnent une impulsion nouvelle: les formes de cirrhoses tuberculeuses vont se multiplier: Hanot et Lauth ajoutent à la cirrhose aiguë et subaiguë d'Hutinel-Sabourin la cirrhose chronique hypertrophique graisseuse (1888), Hanot décrit le foie ficelé tuberculeux ou cirrhose atrophique bacillaire (1888). En 1889 paraît le mémoire fondamental d'Hanot et Gilbert qui classe les variétés de cirrhoses tuberculeuses. Quelques années plus tard, Hutinel fait une place à part aux cirrhoses cardio-tuberculeuses (1894). Gilbert et Castaigne, en 1901, individualisent la cirrhose hypertrophique diffuse comparable à la cirrhose alcoolique diffuse.

Peron cite en 1898 le premier cas de cirrhose tuberculeuse avec ictère. Triboulet, Jousset (1903), puis Blondin, insistent sur la fréquence de l'origine tuberculeuse de cirrhoses mortelles ou curables que l'opinion classique rattache à l'alcoolisme seul. Ces faits ont déjà suscité et suscitent des études nombreuses: Pilliet, Dallemagne, Pagliano, Pernice et Scagliosi, d'Espine, Macaigne, Ramond, Ribierre, Milian, Laubry, Claude, Courmont et Cade, Boix, Carrière, Mouisset et Bonnamour, Sergent et Lemaire, Bernard et Sabaréanu, Blondin... On les nie d'abord, bien que les preuves cliniques et anatomiques (Hanot et Gilbert) abondent, bien que les faits de reproductions expérimentale depuis le premier cas de Hanot et Gilbert (1890-1891) se multiplient: Pilliet (1891), Haushalter (1893), Widal et Bezançon (1894), Auchè (1898), Bezançon et Griffon (1903), Claude (1903), Thévenot (1904), Milian (1907); on finit peu à peu par les accepter: les récentes constatations bactériologiques et inoculations de Triboulet, Jousset, Blondin, les miennes, achèvent la démonstration. Les cirrhoses tuberculeuses sont donc multiples, « il n'existe pas une, mais des cirrhoses

tuberculeuses » (Chauffard), le bacille de Koch reproduit au foie toutes les formes connues de cirrhose.

Alors que commençait l'individualisation des cirrhoses avec Hutinel, Landouzy décrivait, en 1884-1885-1886, les congestions hépatiques des typhobacillaires : c'est-à-dire l'hépatite congestive non folliculaire.

L'histoire des hépatites parenchymateuses a été plus effacée, Sabourin décrit pour la première fois, chez trois tuberculeux, l'hépatite nodulaire de Kelsch et Kiener (1880), lésion dont Hanot et Gilbert (1889), Pilliet (1892), Dallemagne et Chauffard complètent l'étude. Gilbert et Surmont individualisent l'hépatite parenchymateuse diffuse (1898). L'adénome hépatique chez les tuberculeux est étudié par Dallemagne, Pilliet (1892), Claude le reproduit expérimentalement (1901-1903).

Les formes se multipliaient donc : stéatose et amylose ; dégénérescences ; hépatites interstitielles et cirrhoses ; hépatites congestives ; hépatites parenchymateuses nodulaires et diffuses, adénomes... Mais la pathogénie restait indécise, et longtemps la nature bacillaire de ces lésions a été méconnue : lésion cachectique ou alcoolisme pour les uns, lésions toxiques tuberculeuses pour les autres. Malgré les nettes déclarations de Hanot et Lauth, de Hanot et Gilbert, c'est la pathogénie tuberculinique qui règne incontestée pendant de longues années ; il faudra les belles recherches de Triboulet, Jousset, Blondin, pour affirmer la nature bacillaire locale de ces lésions.

Depuis cinq ans, je me suis attaché à cette étude, depuis que les Cliniques de mon maître le professeur Landouzy eurent attiré mon attention sur ces faits si intéressants. J'ai étudié, par toutes les méthodes qui m'étaient permises, tous les cas de lésions hépatiques chez les tuberculeux. Explorant pendant la vie les troubles des diverses fonctions hépatiques d'après les épreuves de physiologie pathologique sériees par Gilbert et Carnot, je posais le diagnostic anatomique ; j'essayais de préciser le diagnostic étiologique d'après les nuances cliniques et par les inoculations de liquides ascitiques. A l'autopsie je pratiquais méthodiquement les inoculations des foies gras et scléreux et je faisais l'examen histologique de tous ces cas prélevant des fragments dans les différents lobes. Dans cette longue série d'essais je suis parvenu à réunir quelques preuves démonstratives : constatation directe des bacilles dans un foie gras, dans une cirrhose hypertrophique, dans une cirrhose atrophique ; inoculation positive de trois foies gras et d'un foie amyloïde, de deux cirrhoses, d'une cirrhose avec ictère, d'une cirrhose avec dilatations polykystiques. Ces observations ont fait l'objet de plusieurs mémoires : En 1906 dans la *Tribune médicale* des 26 et 30 juin, je rapportai plusieurs observations qui servirent à la thèse de Rouyé (1906), et synthétisai la question en insistant sur la multiplicité des aspect

cliniques due à l'association de complications et sur l'unité du processus anatomique. Je précisai plusieurs formes cliniques notamment les cirrhoses tuberculeuses avec ictère, j'essayai de dégager le syndrome terminal : pleuro-péritonite aiguë et subaiguë avec ictère grave, je développai la description histologique de la cirrhose tuberculeuse, enfin je rappelai les discussions pathogéniques, montrant que mes observations confirmaient la théorie bacillaire locale. Dans la *Revue de la tuberculose* (1906 et 1907) faisant la revue générale des tuberculoses hépatiques, je m'attachai surtout à l'étude d'ensemble des lésions non-folliculaires, je montrai les transitions insensibles entre les lésions non-folliculaires et folliculaires, je proposai une classification nouvelle des cirrhoses tuberculeuses fondée sur la physiologie pathologique. Dans la *Tribune médicale* du 1^{er} août 1908 je réunissais des observations nouvelles, mettant en évidence l'importance de l'insuffisance hépatique au cours de la tuberculose, et j'insistai sur l'ictère grave bacillaire, notamment l'ictère grave bacillaire (cliniquement) primitif.

En même temps je poursuivais la reproduction expérimentale des lésions non folliculaires. Je réussis à reproduire en série les cirrhoses tuberculeuses, j'obtenais des foies scléro-gras identiques à la forme la plus fréquente des cirrhoses humaines, je pouvais suivre pas à pas le processus évolutif de la cirrhose (*Revue de médecine*, 1909). Tous ces faits, observations humaines, faits expérimentaux ont été réunis et développés dans le premier chapitre de mon mémoire de médaille.

*
**

II. — LES FAITS

(*Division. Définition. Description anatomo-clinique.
Documents et Démonstrations.*)

Congestions, dégénérescences, infiltrations cellulaires et scléroses, réactions parenchymateuses hypertrophiques sont les principales lésions élémentaires non folliculaires de la tuberculose au foie.

Presque toujours ces réactions sont associées, et ce n'est que par la prédominance de l'une d'elles, que l'on définit les principales formes des lésions bacillaires hépatiques atypiques, entre lesquelles il existe toutes les transitions : 1^o Hépatites congestives ; 2^o Hépatites dégénératives ; 3^o Hépatites interstitielles et scléreuses ; 4^o Hépatite nodulaire et adénomes ; 5^o Granulations et tubercules macroscopiquement typiques, microscopiquement atypiques.

1^o Hépatites congestives bacillaires non folliculaires.

(Congestions actives)

La congestion hépatique dans les tuberculoses aiguës est un des modes de réaction du foie, à l'action du bacille de Koch.

Elle est très fréquemment associée à la dissémination granulique et aux tubercules typiques.

Parfois la congestion est la seule lésion. Ce fait a été signalé pour la première fois par Landouzy dans la typho-bacillose (1882).

La tuméfaction du foie est un symptôme fréquent de cette bacillose aiguë, qui simule, on le sait, la fièvre typhoïde. L'atteinte du foie dans la typho-bacillose demande à être recherchée, elle ne se traduit que par une tuméfaction légère, rarement par un peu de douleur ; presque toujours, il est possible de déceler les petits signes d'insuffisance hépatique, surtout la glycosurie alimentaire. Si effacée qu'elle puisse paraître, la lésion hépatique contribue donc à l'ensemble du complexe symptomatique (1).

À l'autopsie des typho-bacillaires, on ne trouve que des lésions « inflammatoires » et congestives dans tous les viscères : poumons, foie, reins... sans granulations miliaires, ou avec de très rares granulations. Le contraste est frappant « entre l'importance des symptômes et l'autopsie, où on ne trouve rien ». Le foie est augmenté de volume et de poids, sa couleur est d'un brun rouge foncé uniforme ; à la coupe s'écoule du sang en grande abondance, le parenchyme est friable et parfois ponctué de petits hématomes, les tubercules sont tout à fait exceptionnels (2).

La lésion est donc macroscopiquement atypique.

À l'examen histologique, les vaisseaux portaux et sus-hépatiques, les capillaires intralobulaires surtout, sont dilatés, gorgés de globules rouges, de mononucléaires et de quelques polynucléaires ; les cellules endothéliales sont tuméfiées, basophiles, fusionnées, les karyokinèses n'y sont pas rares, souvent les cellules se libèrent et desquament, formant avec les mononucléaires du sang, des sortes de nodules ; les bacilles se trouvent dans la lumière des capillaires, à l'intérieur des cellules endothéliales qui jouent le rôle de macrophages et dans les nodules lymphoconjonctifs capillaires. Il n'y a pas de follicules tuberculeux : souvent la confluence plasmodiale des cellules endothéliales forme un amas multinucléé basophile, mais cet aspect est différent de la vraie cellule géante tuberculoïde et jamais ce plasmode ne centre un follicule tuberculeux. Les cellules hépatiques sont en apparence peu modifiées, les lésions se bornent à de la tuméfaction trouble, parfois la cellule hépatique est remplie de granulations pigmentaires.

Il y a congestion et hépatite, ou hépatite congestive, la congestion domine.

1. Sept observations personnelles (n^{os} 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 141) recueillies dans les services du professeur Landouzy et du D^r Widal, publiées dans la thèse de notre collègue et ami Grandchamp. *La typho-bacillose de Landouzy*, Paris, 1908, p. 21 et 31.

2. Description d'après les observations du professeur Landouzy.

Il n'y a ni tubercule, ni follicule typiques : la lésion est donc non folliculaire atypique microscopiquement.

Ce que Landouzy avait démontré par la clinique et l'anatomie pathologique, Yersin le retrouvait expérimentalement : le bacille aviaire, injecté dans la veine du lapin, détermine une bacilliose aiguë, mortelle, à lésions congestives sans granulation. Les lésions du foie sont parmi les plus remarquables de cette maladie expérimentale, elles sont identiques aux lésions humaines : le type Yersin chez l'animal est identique au type Landouzy chez l'homme. Les recherches bactériologiques allaient confirmer bientôt l'individualisation tracée par Landouzy. Widal et Sicard avec le séro-diagnostic, Widal et Lemierre avec l'hémoculture, démontraient qu'il existait des états typhoïdes qui n'étaient dus ni au bacille d'Eberth, ni aux paratyphiques, ni aux colibacilles, ils donnaient la preuve bactériologique négative de l'existence de la typhobacilliose. J'ai été assez heureux pour obtenir deux fois la preuve bactériologique positive. Une première fois, sur un malade de mon maître le Dr Troisième, j'ai pu démontrer la nature bacillaire d'un état typhoïde prolongé par l'inoculation au cobaye du culot de centrifugation des urines (bacillurie témoin de bacillémie ainsi que l'a démontré M. Jousset). Une seconde fois, sur un malade de mon maître le Dr Widal, l'inoculation dans le péritoine du cobaye de 5 centimètres cubes de sang pris dans la veine du coude me donnait la preuve bactériologique positive de la bacilliose de ce faux éberthien(1). Reprenant et complétant les expériences de Yersin j'ai pu reproduire toutes les formes de la typho bacilliose humaines(2) non seulement avec le bacille aviaire, mais encore avec des bacilles humains modifiés par homogénéisation.

La démonstration de la typhobacilliose et des hépatites congestives bacillaires en particulier (3) est donc complète : clinique, anatomique, histologique, bactériologique et expérimentale.

2° Hépatites bacillaires dégénératives.

(Dégénérescences.)

Les dégénérescences de la cellule hépatique au cours de la bacilliose sont multiples. Mais le terme ancien et classique de dégénérescences appliqué à l'ensemble des lésions est-il exact? Sans vouloir réveiller

1. GOUGEROT: Typhobacilliose de Landouzy. Diagnostic bactériologique pendant la période d'état. *Presse médicale*, 22 août 1908, n° 68, p. 537. Observations *in extenso* dans la thèse de Grandchamp, Paris, 1908.

2. GOUGEROT : Reproduction expérimentale de la typhobacilliose de Landouzy. *Revue de médecine*, 10 juillet 1908, n° 7, p. 653.

3. A côté de ces hépatites congestives des typhobacilloses, il semble exister des hépatites bacillaires congestives moins graves. Les congestions hépatiques du début de cirrhoses qui se révéleront plus tard bacillaires sont peut-être des formes curables ou passagères de congestion hépatique bacillaire. (Deux observations per

les disputes anciennes, qui eurent lieu à propos des néphrites et des dégénérescences rénales, il nous semble que le terme d'hépatite dégénérative est préférable à celui de dégénérescence; en effet, il n'y a pas que l'épithélium qui soit atteint et la dégénérescence de la cellule hépatique n'est qu'un des éléments du processus, le foie est lésé dans tous ses éléments conjonctifs, vasculaires, épithéliaux (j'ai à plusieurs reprises insisté sur ces lésions associées). L'altération interstitielle se traduit par une réaction lympho-conjonctive, par de l'infiltration lymphoïde, de la tuméfaction des endothéliums et des vascularites, lésions presque constantes dans les foies gras, par exemple. L'altération parenchymateuse se traduit le plus souvent par des dégénérescences, c'est qu'en effet, alors que les éléments interstitiels, moins différenciés et plus résistants, prolifèrent et se multiplient, les cellules glandulaires hépatiques, éléments hautement différenciés et délicats, résistent peu et dégèrent rapidement; mais il n'en est pas toujours ainsi et parfois la cellule hépatique réagit en proliférant. Sa substance chromatique augmente, il se forme même une plaque équatoriale et des plaques polaires qui annoncent la karyokinèse, les cellules binucléées ne sont pas rares, il y a donc eu vraiment réaction de la cellule donc hépatite proliférative (1); les éléments proliférés ne dégèrent que plus tard, on les reconnaît à leur noyau gros vésiculeux, à chromatine fragmentée en blocs.

Trop souvent, les auteurs ne voient que la lésion dégénérative terminale, ils négligent ces réactions prolifératives du début des cellules hépatiques, ils n'accordent pas assez d'importance aux lésions interstitielles associées, aussi appellent-ils ces faits simplement des dégénérescences. L'association presque constante des lésions interstitielles, la topographie des lésions parenchymateuses autour des lésions interstitielles périportales, la constatation de quelques proliférations de la cellule hépatique, la régression canaliculaire des trabécules, tout nous fait préférer le terme d'hépatite.

Les formes d'hépatites dégénératives bacillaires sont nombreuses les deux plus fréquentes sont la stéatose et l'amylose.

L'hépatite dégénérative grasseuse qui comprend à la fois la surcharge grasseuse et la dégénérescence grasseuse ou granulo-grasseuse est d'une fréquence extrême.

sonnelles de congestion hépatique, chez des malades, qui sont revenus quelques mois après atteints de cirrhose tuberculeuse démontrée par l'inoculation au cobaye du liquide d'ascite.)

1. Hanot avait noté ces altérations dans les foies infectieux (qui sont des hépatites infectieuses). « Note sur les taches blanches du foie infectieux. » (Société Biologie, 6 mai 1893.) « Note sur les altérations cellulaires du foie infectieux. » (Société Biologie, 17 juin 1893.) « Le foie infectieux et le foie toxique au point de vue de la karyokinèse. » (Société Biologie, 16 juin 1894.)

Elle existe à tous les degrés :

A l'autopsie des tuberculeux cachectiques chroniques ou aigus, elle est d'ordinaire diffuse et généralisée. Le foie est gros, pâle et mou. Tout le parenchyme est lésé, atteint de surcharge et de dégénérescence graisseuse : la surcharge se traduit par l'infiltration de gouttelettes graisseuses qui se fusionnent en gouttes énormes, le protoplasma et le noyau restant intacts ; la dégénérescence se caractérise par l'apparition de très fines gouttelettes graisseuses restant longtemps isolées et s'accompagne de lésions profondes de la cellule (dégénérescence granulo-graisseuse). La stéatose généralisée est si prononcée qu'elle semble souvent exclusive, mais toujours un examen plus prolongé révèle quelques traînées lymphoïdes périportales, un peu de sclérose, une atteinte des vaisseaux.

La stéatose commençante est encore plus fréquente que la stéatose diffuse, il n'est guère de foie de tuberculeux qui n'en soit atteint ; on note tous les degrés entre la stéatose totale diffuse massive du gros foie gras des phthisiques et le foie d'apparence normale, où le microscope révèle la stéatose commençante, en passant par les stéatoses partielles périportales et la stéatose systématisée périportale (évolution nodulaire graisseuse des tuberculeux de Sabourin). La stéatose n'est alors qu'une réaction ajoutée à la sclérose ou à l'infiltrat périportal le plus souvent, parfois à l'hépatite parenchymateuse.

La nature bacillaire de cette dégénérescence graisseuse est démontrée non seulement par les données cliniques et les transitions anatomiques, leur topographie périportale (Hanot), mais encore par la constatation du bacille tuberculeux dans les lobules graisseux (1), par l'inoculation (2), et par la reproduction expérimentale (3).

La dégénérescence amyloïde d'origine tuberculeuse est la plus fréquente des amyloses hépatiques.

Tantôt elle est généralisée et intense, elle revêt la symptomatologie si connue de la « maladie amyloïde » et ses lésions ne sauraient passer inaperçues à l'autopsie.

Tantôt, et plus souvent encore, l'amylose est discrète et partielle, locali-

1. Obs. 7, service du Dr Widai : Ictère grave terminal d'une phthisie pulmonaire chronique : Hépatite parenchymateuse dégénérative graisseuse non-folliculaire démontrée par la constatation directe du bacille. In *Tribune médicale*, 1908, p. 470.

2. Obs. 7 à 18, service des Drs Troisier et Widai : Trois inoculations positives sur trois tentées. (Inoculations, n°s 1, 2, 3.) Les foies étaient vérifiés non-folliculaires par l'examen histologique.

3. J'ai refait les expériences anciennes de Péron et obtenu une fois la stéatose diffuse à la suite d'injections massives de bacilles et tuberculinisation forte. Essai de reproduction expérimentale sur le foie de cobayes inoculés dans le péritoine : Voir plus loin les foies scléro-gras expérimentaux. Foies de lapins inoculés dans la veine, avec des bacilles morts, (expériences 6, 7, 8, 9, 10, 11), avec des bacilles vivants atténués 12, 13, 14. Inoculations dans l'artère hépatique par la gastro-duodénale (exp. 15, 16), dans le péritoine avec des bacilles morts ou vivants (exp. 17, 18, 19, 20, 21, 22). Bacilles ingérés par voie gastro-intestinale, injections de tuberculine péritonéales et sous-cutanées, intra-veineuses, (23, 24, 25, 26) combinées (24, 25). Sac de collodion (27, 28). Acides gras (29, 30). Éthérine (31, 32) : tous ces essais donnent des résultats négatifs.

sée à quelques espaces portes et sur la bordure de quelques lobules, elle n'a guère alors d'expression clinique et il faut un examen histologique pour la révéler. Histologiquement l'amylose bacillaire n'a de spécial que son association à des lésions bacillaires folliculaires ou non-folliculaires périportales, infiltration cellulaire et sclérose : Hanot et Gilbert l'ont trouvée « associée à l'hépatite nodulaire, à la cirrhose, à la dégénérescence graisseuse ; dans 5 cas elle était à elle seule presque toute la manifestation tuberculeuse hépatique », cependant dans 4 de ces 5 cas, il y avait coexistence de tubercules en pleine masse amyloïde.

La complexité des foies amyloïdes bacillaires est donc la règle.

La démonstration de la nature bacillaire de l'amylose hépatique a d'abord été appuyée sur les statistiques de coïncidence clinique, sur les transitions anatomiques et la systématisation périportale chez l'homme (obs. 26 et 25) et chez les animaux. Cadiot, Gilbert et Roger ont montré que le tubercule du foie du faisan était entouré d'une zone de dégénérescence amyloïde qui s'agrandissait avec le tubercule périportal. J'en ai retrouvé l'ébauche sur un foie de poule tuberculeuse (1). Bouchard et Charrin ont donné la preuve de la reproduction expérimentale, ils ont reproduit l'amylose chez le lapin tuberculisé avec des produits tuberculeux humains ; moi-même, entre beaucoup de résultats négatifs (exp. 6 à 32), j'ai obtenu trois fois l'amylose : une première fois sur un cobaye inoculé avec du pus de pleurésie purulente tuberculeuse (exp. 33) ; une deuxième fois sur le cobaye (exp. 116) ; et une troisième fois sur un lapin (exp. 34) inoculé tour à tour sous la peau et dans le péritoine de bacilles morts et de bacilles atténués (Behring-Vaccinale et L) nous avons eu une dégénérescence amyloïde des espaces infiltrés et légèrement scléreux, l'amylose s'étendait à la périphérie des lobules hépatiques suivant les capillaires.

Enfin dans un cas j'ai eu la preuve de l'inoculation au cobaye (2).

Tous ces faits non seulement démontrent l'origine tuberculeuse de l'amylose des foies des tuberculeux, mais ils semblent en indiquer la nature bacillaire locale, hypothèse que j'ai soulevé en 1906 (3).

Les autres dégénérescences sont moins bien connues, elles paraissent pourtant être fréquentes (4) : tuméfaction trouble, dégénérescence

1. Obs. 27, parmi 4 foies d'oiseaux tuberculeux examinés : nos 27, 28, 29 et 30.

2. Obs. 26. Hépatite bacillaire dégénérative graisseuse avec amylose, lésions non-folliculaires démontrées bacillaires par l'inoculation positive au cobaye (Service du Dr Vidal, Inoculation, n° 4, loco citato. *Tribune médicale*, 1908, p. 470).

3. *Loco citato. Revue de la Tuberculose*, 1906, p. 494.

4. D'après les documents anatomo-cliniques et l'étude systématique des foies tuberculeux déjà cités. Obs. 7... à 30 et foies scléro-gras ; — D'après les documents expérimentaux : — Étude systématique de 33 foies de cobayes inoculés avec des liquides pleuraux, ascitiques, céphalorachidiens, crachats, abcès (service du Dr Vidal) faits expérimentaux 35 à 67 ; — 18 foies de lapins inoculés de cultures pures diverses (laboratoire des P^r Raymond et P^r Landouzy), Expériences 68 à 85 ; — Foie scléro-gras de cobayes inoculés dans le péritoine avec des cultures atténuées ; — enfin même série que stéatose et amylose : Exp. n° 6 à 32.

L'étude cytologique des foies tuberculeux et cirrhosés bacillaires ajoutera peut-

granuleuse et granulo-graisseuse, tuméfaction transparente acidophile du protoplasma, nécrose de coagulation acidophile, atrophie rouge, dégénérescence incolore du protoplasma, nécrose de coagulation hémaphile, nécrose vacuolaire avec fragmentation du noyau, atrophie pigmentaire, atrophie simple. Ces lésions sont disséminées irrégulièrement dans les foies bacillaires souvent associées entre elles, surajoutées à la stéatose et à l'hépatite interstitielle. Le plus souvent elles entourent les formations tuberculeuses, nodules tuberculeux typiques ou atypiques, et sont causées par elles. La systématisation péri-tuberculeuse est parfois si étroite qu'une seule rangée de cellules dégénérées entoure l'espace-porte tuberculeux. Bien étudiées par Sabourin, par Pilliet, par Gilbert, elles ont surtout un intérêt d'histologie générale montrant que la tuberculose est capable, de même que tout autre processus inflammatoire, de provoquer les dégénérescences les plus variées; elles semblent n'avoir pas d'invidualité clinique, voilées qu'elles sont par les lésions concomitantes, mais leur importance n'est pas négligeable car elles expliquent les ictères graves des tuberculeux où manque la stéatose.

Qu'elle soit due à la stéatose ou à quelqu'une de ces dégénérescences, l'insuffisance hépatique est fréquente chez les tuberculeux (1). Tantôt l'insuffisance hépatique ajoute ses symptômes à la localisation tuberculeuse antérieure : tuberculose pulmonaire chronique, péritonite tuberculeuse, cirrhose ancienne ; tantôt elle se développe en même temps qu'une poussée aiguë. Ses modalités sont variables, tantôt elle est voilée et perdue dans l'intoxication tuberculeuse, — tantôt elle est effacée mélangeant ses signes à ceux de la poussée tuberculeuse, reconnaissable toutefois à la triade de l'ictère grave secondaire, au syndrome urinaire, à la glycosurie alimentaire, — tantôt au contraire elle accapare toute la symptomatologie et l'affection semble un ictère grave aigu primitif : tels sont les granulies à forme d'ictère grave (2), — tantôt enfin l'insuffisance ne détermine pas d'ictère, mais se révèle par des troubles mentaux : délire, confusion... C'est dire la fréquence et l'importance de ces hépatites dégénératives.

être d'autres formes de dégénérescences, elle classera sans doute certaines lésions comme des stades d'un même processus. Cette étude, très difficile en pathologie humaine en raison de la précocité des altérations cadavériques du foie, doit être surtout faite chez l'animal. Dans les foies tuberculeux du cobaye on trouve fréquemment la nécrose de coagulation vraie ; la tuméfaction transparente d'Hanot et Gilbert où le noyau persiste normal ou hypertrophié, la dégénérescence hyaline (ou vitreuse) qui n'est peut-être que le précurseur de l'amylose.

1. GOUGEROT. Insuffisance hépatique terminale des tuberculeux (Ictères graves bacillaires), *Tribune médicale*, 1^{er} août 1908.

2. Observation 30. Service du Dr Widal. « Forme hépatique de la granulie ou granulie à forme d'ictère grave aigu primitif ; hépatite dégénérative grasseuse », in *Tribune médicale*, 1908, p. 471, et observation (L. 1), 142, service du professeur Landouzy, *idem*, p. 471.

3^e Hépatites interstitielles et scléreuses bacillaires non folliculaires (*cirrhose tuberculeuses.*)

Il n'y a pas une, mais des cirrhoses tuberculeuses, a dit Chauffard ; le bacille de Koch crée, ou ébauche les lésions de toutes les cirrhoses connues, ainsi que l'ont montré les travaux d'Hutinel, d'Hanot et Gilbert, Hanot et Lauth, de Pilliet, de Péron, de Gilbert et Castaigne, de Triboulet et Jousset. Ces faits sont très divers, souvent disparates, rarement identiques, et, lorsqu'on cherche à les grouper en série de formes nettement déterminées, on crée des divisions artificielles. Aucun des auteurs n'a pu y échapper, et, dans la description d'une seule variété, des observations de transition ou appartenant à une variété voisine se trouvent mélangées. Il est plus facile de décrire un cas de cirrhose tuberculeuse que de le classer. Les cas intermédiaires sont presque plus nombreux que les cas types.

UNITÉ DU PROCESSUS CIRRHOGÈNE. — Si variées que puissent paraître les lésions et les formes cliniques, elles appartiennent toutes à un même processus.

Toutes ces cirrhoses ont mêmes lésions. Toutes sont faites de l'association d'hépatite diffuse interstitielle (lésion aiguë) évoluant vers la sclérose (lésion chronique) et de dégénérescences entourant les infiltrats bacillaires.

La multiplicité des types vient de la combinaison de ces deux lésions, de leur succession ou de leur simultanéité : foie gros et gras avec hépatite interstitielle aiguë, si les deux lésions égales et de même âge ont une évolution aiguë, — foie scléro-gras de volume normal ou diminué si les deux lésions égales et de même âge, évoluant plus lentement, produisent de la sclérose, qui rétracte le foie, — foie petit et scléreux avec dégénérescence graisseuse minime, si la cirrhose a commencé et est restée longtemps pure, ce qui lui a permis une très lente évolution ; — foie hypertrophié sans dégénérescence graisseuse, sclérose pure, parfois curable, etc. Ces différentes variétés ne sont nullement les divers stades d'une même évolution, l'un pouvant se transformer dans l'autre, mais des formes terminales (1) ; les lésions élémentaires sont les mêmes, mais leurs combinaisons aboutissent à des formes diverses.

Le processus cirrhotique, quelle que soit la variété, a même systématisation et même tendance. La cirrhose ou, à son début, l'hépatite interstitielle diffuse, est moins régulière, moins orientée, moins nettement systématisée, donc plus diffuse que la cirrhose alcoolique ; elle est insulaire et stellaire. Des îlots de sclérose (ou espaces-portes), divergent des prolongements, qui donnent à l'espace porte infiltré et scléreux l'aspect étoilé. Puis ces prolongements tendent à se rejoindre et la cirrhose devient par endroits annulaire. Ces anneaux irréguliers et inconstants, souvent inachevés, entourent et segmentent irrégulièrement les lobules,

1. Brault a assez insisté sur ces faits au rein, pour qu'il soit utile d'y revenir.

d'où l'inégalité des grains et la confusion des tissus scléreux et glandulaire. La disposition annulaire est secondaire et tardive, d'autant plus prononcée que la cirrhose est plus ancienne. La sclérose ne semble pas particulièrement ordonnée autour de l'artère, de la veine ou du canalicule biliaire de l'espace porte ; tout au moins, il n'y a pas de formule constante.

Le tissu scléreux périportal, formé de fines fibrilles, et très riche en cellules rondes dans les cas subaigus (hépatite interstitielle diffuse) est très nettement fibreux dans les cas anciens : fibres collagènes et fibres élastiques, mais toujours les travées, épaisses ou minces, sont semées d'un grand nombre de cellules rondes, moyens mononucléaires, lymphocytes et de cellules conjonctives jeunes, fusiformes. La richesse cellulaire est inégale suivant les points d'un même espace porte et suivant les diverses régions hépatiques ; tantôt l'infiltration est diffuse, presque égale partout, quoique très souvent plus riche sur les bords ; tantôt les cellules d'infiltration s'ordonnent en nodules, à limites imprécises tranchant sur la travée scléreuse moins cellulaire ; ce sont les « tubercules diffus atypiques » des anciens, tubercules que démontre parfois la présence de bacilles à leur intérieur.

Les veines et artères de l'espace porte sont inconstamment et intégralement lésées ; tantôt elles sont rendues méconnaissables par endophlébite oblitérante, lymphoconjonctive et périphlébite fibreuse. Tantôt et plus souvent, elles subsistent, leur tunique externe est épaissie, scléreuse. Les canaux biliaires sont le plus souvent indemnes, et leur épithélium est normal, quelquefois leur tunique externe s'épaissit en un anneau de périangiocholite fibreuse et l'épithélium desquame, mais jamais il n'existe de nodule d'infiltration cellulaire péribiliaire.

La cirrhose est diffuse. La limite entre la sclérose et le tissu hépatique n'est pas tranchée ; la sclérose, ou mieux le tuberculome diffus qui constitue l'espace porte, pénètre les lobules ; les fibres collagènes (et parfois des fibres élastiques), les cellules lympho-conjonctives suivent les capillaires, se mêlent aux cellules conjonctives et endothéliales irritées des capillaires, dissocient les travées radiées hépatiques, à la périphérie du lobule. La tendance à la cirrhose monocellulaire est très marquée et souvent amène la destruction de l'ordination trabéculaire. On ne retrouve plus les centres d'ordination lobulaire, et il est presque constant de trouver en plein tissu scléreux, sur le bord de l'îlot fibreux périportal, des débris de lobules déchiquetés et des cellules hépatiques en réaction ou en dégénérescence graisseuse, restes des travées que la sclérose tuberculeuse a dissociées. D'autres fois, le trabécule réagit en devenant néocanalicule biliaire, aboutissant parfois à l'adénome biliaire ou au foie polykystique (1). Il y a donc un mélange complexe d'hépatite interstitielle et d'hépatite parenchymateuse, la limite est indécise entre le lobule envahi et l'espace porte envahissant.

Le parenchyme est altéré, sauf les cas rares signalés par Gilbert. Parfois, on note une des dégénérescences citées plus haut ; le plus souvent les cellules hépatiques sont en dégénérescence graisseuse ; les cellules sont

1. Obs. 33. Inoculation, n° 5. Cas personnel in thèse de Rouyé, pages 70 et 115, inoculation positive au cobaye.

distendues par une ou plusieurs granulations graisseuses qui refoulent et aplatissent le noyau. Cette dégénérescence est toujours plus marquée à la périphérie, aux points de contact avec les îlots et travées scléreux : rarement, elle est généralisée à tout le lobule ; elle est toujours moindre au centre du lobule, les vaisseaux sus-hépatiques sont d'ordinaire indemnes. Sa systématisation est périportale ou péribacillaire. Elle précède et accompagne la cirrhose, marquant d'un réseau d'infiltration graisseuse le trajet et la place des jetées scléreuses.

La cirrhose tuberculeuse, ou mieux l'hépatite interstitielle scléreuse bacillaire, qu'elle soit humaine ou expérimentale, a donc toujours la même tendance : elle est diffuse, irrégulière, insulaire, parfois et secondairement annulaire, péricapillaire et monocellulaire, elle est à la fois interstitielle et parenchymateuse, presque toujours associée à la stéatose.

Toutes ces cirrhoses ont un même fond commun de symptômes :

Leur tableau est simple ou complexe suivant le mélange de — lésions tuberculeuses pulmonaires ou extra-pulmonaires, latentes ou évidentes, (voilant alors parfois, dans la toxi-infection fébrile tuberculeuse, les symptômes d'insuffisance hépatique), — syndrome d'hypertension portale, (ascite et circulation collatérale, opsiurie) ébauchée ou intense, — insuffisance hépatique fruste ou aboutissant à l'ictère grave subaigu : glycosurie alimentaire, parfois intermittente, hypoazoturie, glaucurie intermittente. La prédominance de l'un de ces syndromes, leur combinaison, leur succession et surtout l'évolution lente ou aiguë font la diversité des types cliniques. Des associations nombreuses, des complications : péritonite tuberculeuse, pleuro-péritonite subaiguë, ictère, les multiplient encore.

CLASSIFICATION DES CIRRHOSSES. — La diversité des formes cliniques est telle que la correspondance des lésions anatomiques et des observations cliniques semble difficile et que beaucoup d'auteurs décrivent séparément anatomie et symptomatologie (Lauth, Pilliet). Au risque d'être parfois inexact, il faut tenter de rattacher aux lésions leur type clinique, en s'appuyant sur les données de la physiologie expérimentale : ainsi seulement on pourra démêler la longue série et l'enchevêtrement des cirrhoses tuberculeuses : il faut s'appuyer surtout sur les lésions de la cellule hépatique (stéatose ou non) car ce sont elles qui commandent une évolution rapide et il importe de discerner si la stéatose et l'hépatite interstitielle sont simultanées ou successives, la stéatose étant alors un phénomène tardif et terminal (1).

1° L'hépatite est diffuse, aiguë, elle est mixte, interstitielle et parenchymateuse ; l'espace porte est infiltré de cellules rondes « tubercules diffus » qui envahissent les lobules, en même temps que les cellules

1. Les observations qui ne sont ici que citées ont été publiées dans la *Tribune médicale* des 26 et 30 juin 1906, dans la thèse de Rouyé, juillet 1906, dans la *Tribune médicale*, 1^{re} août 1908.

hépatiques subissent la stéatose; le foie est gros, l'évolution est rapide, l'insuffisance hépatique domine; c'est un ictère grave subaigu, disait Hutinel; l'infiltrat interstitiel n'a même pas le temps de devenir fibroïde, et le syndrome d'hypertension portale ne peut que s'ébaucher, la mort survient en six à huit semaines; c'est la forme classique d'Hutinel-Sabourin, l'hépatite tuberculeuse grasseuse hypertrophique de Hanot-Gilbert, à marche aiguë.

2° L'hépatite est encore diffuse et mixte, mais moins aiguë, c'est la même infiltration des espaces portes, la même diffusion intra-lobulaire, la même stéatose; mais l'atteinte du parenchyme étant moins rapide et moins profonde, l'évolution est un peu plus lente, l'insuffisance hépatique est moins intense et n'est plus au premier plan, l'infiltrat interstitiel a le temps de devenir fibroïde et de déterminer le syndrome d'hypertension portale avec ascite notable et circulation collatérale marquée; la mort est moins prompte, elle survient au bout de huit à douze semaines, parfois plus; c'est la forme Hanot-Lauth: l'hépatite tuberculeuse grasseuse à marche subaiguë.

3° Le processus toujours mixte est encore moins aigu, subaigu; l'insuffisance hépatique est moins prononcée, la sclérose est plus marquée, elle ébauche des anneaux, devient adulte; l'ascite plus abondante, nécessite des ponctions répétées; le foie n'est pas gros, il est de volume normal; il a parfois le temps de se rétracter. La durée des accidents aigus n'est que de deux à trois mois, mais le processus est plus ancien: c'est l'hépatite tuberculeuse grasseuse atrophique ou sans hypertrophie d'Hanot-Gilbert à marche subaiguë et chronique.

Dans ces trois types l'hépatite interstitielle aboutissant à la sclérose et la stéatose sont associées ou simultanées.

4° Dans d'autres, l'hépatite interstitielle semble seule en cause, elle détermine de l'ascite, mais peu abondante, car la sclérose reste jeune; la stéatose manque; parlant, l'insuffisance hépatique est absente (Gilbert); si le processus est rapide, c'est que d'autres lésions, pulmonaires par exemple, emportent le malade deux à trois mois après le début des accidents hépatiques apparents, avant que la cellule hépatique ne soit lésée; c'est la cirrhose diffuse simple hypertrophique, sans stéatose de Gilbert et Castaigne, à marche subaiguë.

5° Que le même processus interstitiel, toujours sans stéatose, ait le temps d'évoluer et soit peu prononcé, donc peu grave, le gros foie et l'ascite (parfois même absente) seront avec l'hypertension portale les seuls symptômes; l'insuffisance hépatique, absente ou peu prononcée, due à l'apparition tardive de stéatose toujours minime, demande à être recherchée pour être trouvée. La lésion est parfois curable ou n'évolue que lentement. Si le malade meurt, c'est par stéatose secondaire menant à l'ictère grave. Cette variété est la forme hypertrophique chronique, parfois curable, de Triboulet et Jousset.

Cette forme revêt les types cliniques les plus divers, et nous avons essayé d'en préciser quelques-uns, les classant suivant la prédominance de tel ou tel symptôme. Suivant la rapidité du processus scléreux, l'ascite mécanique apparaîtra plus ou moins tôt (forme avec ascite, forme latente à gros foie sans ascite); suivant l'extension de la stéatose, l'insuffisance hépatique sera plus ou moins marquée pour aboutir à l'ictère grave terminal (forme latente jusqu'à l'ictère grave; forme à ictère grave terminal) (1). Une péritonite tuberculeuse peut se greffer, elle est primitive, précédant l'hépatite et la déterminant (2) ou secondaire, provoquée par la tuberculose du foie (3) (formes à péritonite tuberculeuse primitive, secondaire). Cette complication péritonitique apparaît soit avant, soit après l'ascite (forme sans précession d'ascite, forme à péritonite secondaire compliquant l'ascite). Dans ce dernier cas, l'évolution est souvent en deux stades assez nettement tranchés, l'un d'épanchement mécanique, indolore, l'autre d'exsudat péritonique douloureux avec retentissement général.

L'ictère chronique peut se surajouter (forme à ictère prolongé, à ictères successifs) (Obs. 35, 36, 37, 33, 39).

La pleuro-péritonite subaiguë peut compliquer la cirrhose hépatique, la révéler, si elle était latente, ou en changer brusquement l'évolution si elle était déjà reconnue, aboutissant rapidement à l'ictère grave et à la mort (4).

Suivant que les lésions tuberculeuses pulmonaires seront atténuées, latentes ou au contraire très accentuées, suivant que naîtront de nouvelles localisations tuberculeuses, l'évolution sera rapide ou lente, toujours parallèle à l'intensité et à la durée des processus sclérosant et stéatosant. La fin habituelle (naturelle, pourrait-on dire) de ces cirrhoses est l'ictère grave, sauf complications brusques (5).

1. A titre d'exemple de cette forme fréquente je peux citer l'observation 48, in *Tribune Médicale*, 1908, p. 470.

2. Ces formes sont parmi les plus fréquentes, je peux citer : obs. 46, in Thèse de Rouyé, p. 86; obs. (H-D 2) 143, in *Tribune Médicale*, 1908, p. 472; obs. in Thèse de Rouyé, p. 91.

3. Obs. 36, in Thèse de Rouyé, p. 27 et 119.

4. Observ. 35. Cirrhose avec ictère chronique terminée par pleuropéritonite et ictère grave secondaire, in Thèse de Rouyé, p. 27 et 119. Obs. 33, (in Thèse de Rouyé, p. 70 et 115), foie polykystique démontré bacillaire par l'inoculation (n° 8). Obs. n° 40, *Tribune Médicale*, loco citato, 1908, p. 471. Obs. 41, in *Tribune Médicale*, 1908, p. 471, cirrhose démontrée bacillaire par l'inoculation. Obs. 42, in *Tribune Médicale*, 1908, p. 472.

Obs. 43 (in Thèse de Rouyé, p. 82 et 117). Obs. 44, in *Tribune Médicale*, 1908, p. 473, (sans ictère grave).

Obs. 39, in *Tribune Médicale*, 1908, p. 473 (ictère aggravé).

Obs. 45, in *Tribune Médicale*, 1908, p. 472 (forme de pleuropéritonite curable mais ictère grave mortel), cirrhose démontrée bacillaire par l'inoculation (n° 11).

5. Obs. 34 Service du professeur Landouzy (in Thèse de Rouyé, p. 22 et 113). Cirrhose latente, sans ascite, terminée brusquement par une hémoptysie.

De l'intrication de ces divers facteurs naissent de multiples variétés d'une même affection ; ce ne sont que degrés divers d'un même processus plus ou moins lent, plus ou moins prononcé, plus ou moins chargé de complications. La série des faits cliniques est ininterrompue.

Les formes 4 et 5 semblent être des stades différents d'une même lésion. Dans la variété 4, une complication surprend la cirrhose avant que la cellule hépatique ne soit dégénérée : le malade n'est pas mort par son foie.

Dans la variété 5, la cirrhose, lésion interstitielle, se complique de lésions parenchymateuses, l'ictère grave apparaît, le cirrhotique meurt en hépatique et par son foie, aussi à l'autopsie trouve-t-on le foie scléreux et la cellule hépatique dégénérée. Si une complication avait tué ce cirrhotique quelques semaines plus tôt, la cellule aurait été le plus souvent saine, non dégénérée.

6° Un processus scléreux analogue, sans stéatose au début, très lent, avec ou sans hypertrophie passagère, marche lentement vers la cirrhose atrophique, le tissu fibreux est très développé, la cirrhose diffuse adulte est souvent annulaire ; l'insuffisance hépatique manque, la maladie reste donc latente, quoique évoluant depuis déjà plusieurs mois, jusqu'au moment où la cirrhose provoque l'ascite avec le syndrome d'hypertension portale, jusqu'à ce que la stéatose se greffant tardivement détermine l'ictère grave terminal : le foie est petit, granuleux, parfois même ficelé ; c'est la cirrhose tuberculeuse chronique de Hanot et Gilbert à tendance atrophique (foie granuleux, ficelé tuberculeux et même capitonné). J'ai cité un beau cas de ces cirrhoses atrophiques bacillaires (obs. 49, service du Dr Widal), le diagnostic fut posé pendant la vie grâce aux inoculations de liquide ascite, à l'autopsie le foie pesait 780 grammes, et dans les traînées cellulaires de la sclérose je pus colorer de très rares bacilles (1). Les modalités cliniques peuvent être diverses et pour les mêmes raisons que la cirrhose tuberculeuse chronique hypertrophique (type précédent).

Dans cette nouvelle série de faits (quatrième, cinquième et sixième formes), la stéatose manque au début ou est très peu marquée ; elle n'est qu'un élément d'apparition tardive. Cette distinction, entre la stéatose précoce associée à une hépatite interstitielle aiguë et la stéatose tardive compliquant une cirrhose ancienne, explique les cas cliniquement semblables, ayant même évolution terminale d'ictère grave subaigu, bien que les lésions soient très différentes.

Toutes les transitions relient ces deux groupes de cirrhoses avec ou sans stéatose à la période d'état, si bien séparées par Gilbert. Bernard et Sabaréanu ont insisté sur les formes de passage : les lésions interstitielles sont les mêmes ; seule, l'atteinte du parenchyme diffère ; la

1. Publiée in *Tribune Médicale*, 1908, p. 470.

stéatose existe souvent même dans les cas de cirrhose simple, mais très discrète elle ne trouble pas le fonctionnement glandulaire; augmente-t-elle, on aboutit à la cirrhose graisseuse. Il faut distinguer la cirrhose graisseuse d'emblée et la cirrhose graisseuse tardive; mais il faut ne considérer que la période d'état pour maintenir cette distinction entre les cirrhoses graisseuses et les cirrhoses simples, distinction que justifie l'absence ou la présence d'insuffisance hépatique; il ne faut pas l'étendre à la période terminale, car presque toutes les cirrhoses finissent par être graisseuses: ce sont en effet la stéatose et les dégénérescences qui ont déterminé l'ictère grave, fin habituelle des cirrhotiques, et à l'autopsie on ne voit que l'état terminal d'un foie, qui est resté longtemps sans dégénérescence (1).

7° A une cirrhose tuberculeuse chronique périportale avec périhépatite, se surajoute une cirrhose sushépatique par stase cardiaque: c'est la cirrhose cardio-tuberculeuse d'Hutinel.

8° A ces différentes formes de cirrhose, l'ictère peut se surajouter, car l'ictère n'est qu'un syndrome associé, montrant que l'hépatite intéresse les voies biliaires: canalicules intra-lobulaires, dislocation trabéculaire et canaux biliaires des espaces portes (angiocholite descendante). De ce mélange de l'ictère à la symptomatologie de la cirrhose résultent divers aspects de cirrhoses tuberculeuses ictériques; ces ictères ont une symptomatologie variable.

Tantôt ils se mêlent à la symptomatologie de l'hypertension portale et de l'insuffisance glandulaire, rappelant le tableau clinique des cirrhose mixtes de Dieulafoy (2), ils compliquent surtout la cirrhose hypertrophique chronique, parfois la cirrhose atrophique; dans un cas j'ai eu par l'inoculation la preuve bactériologique de leur nature bacillaire (3).

1. Par exemple l'hépatite aiguë d'Hutinel-Sabourin a la même symptomatologie que la forme latente jusqu'à l'ictère grave terminal de la cirrhose chronique hypertrophique; cependant les lésions et l'évolution anatomiques ont été différentes. Dans le premier cas, les lésions interstitielles sont jeunes, prouvant que la maladie a eu une courte durée; dans le second, elles sont adultes, prouvant que la maladie évolue depuis longtemps et que la stéatose diffuse ne peut être que de date récente. Le meilleur guide pour cette distinction évolutive et anatomique sera donné par l'étude du tissu conjonctif.

2. Obs. personnelle (*in* Thèse de Rouyé, p. 37 et 120), service du D^r Troisier, n° 36. Car... tuberculose très ancienne devenant cavitaire, avec adhérences pleurales bilatérales: ictère chronique datant de cinq ans à recrudescences, sans oblitération du cholédoque; hépatite tuberculeuse scléro-grasse avec ascite; péritonite bacillaire et ictère grave terminal, la nature tuberculeuse de cette hépatite fut affirmée à l'autopsie par la présence d'un tubercule scléro-caséux au milieu du tissu de cirrhose.

3. Obs. personnelle (*in* Thèse Rouyé, p. 40 et 114), service D^r Troisier, n° 27.

Pas... Tuberculose pulmonaire discrète ancienne, ictère chronique datant de six mois avec au début courte phase d'obstruction du cholédoque, hépatite tubercu-

Tantôt, l'ictère est le premier signe qui révèle l'hépatite latente, la cirrhose revêt alors plus ou moins nettement la symptomatologie d'une cirrhose biliaire. Péron a publié le premier cas, j'en ai signalé un deuxième (1). Esmein et Leconte viennent d'ajouter un troisième cas où il y avait coexistence de lésions folliculaires.

D'autres fois l'ictère n'a pas cette longue durée, il débute avec la cirrhose et bientôt se transforme en ictère grave; la durée totale ne dépasse pas quatre à cinq mois (2).

Telle est la série des hépatites interstitielles bacillaires aiguës ou chroniques (3) avec ou sans dégénérescences glandulaires, formes multiples d'un même processus. Abstraction faite des processus associés, le processus cirrhogène est toujours le même et l'on ne saurait trop insister sur cette unité: toujours même topographie périportale, infiltration cellulaire d'abord, puis sclérose insulaire, dont les caractères primordiaux sont la diffusion et l'envahissement du lobule, la tendance mono-cellulaire; toujours association d'hépatite parenchymateuse, quelquefois hyperplasique le plus souvent dégénérative, atteignant les trabécules hépatiques disloquées par la sclérose et l'infiltrat cellulaire. Toujours même régression canaliculaire des trabécules et parfois tendance à l'adénome biliaire.

Il n'y a entre toutes ces formes que des différences de degré et d'étendue. L'histogénèse en est la même.

Le bacille agit localement et arrive dans l'espace portel e plus souvent par la veine porte, souvent par l'artère, quelquefois par les lymphatiques. Les vascularites sont témoins de cette origine vasculaire. Arrêté dans l'espace porte, le bacille détermine la prolifération des éléments lympho-conjonctifs, l'apport de mononucléaires sanguins et lymphatiques, il enflamme la trame interstitielle de la périphérie du

leuse, scléro-grasse, 1680 grammes, avec ascite, foie ayant tuberculisé le cobaye (inoculation n° 6, pleuropéritonite tuberculeuse subaiguë terminale, mort par ictère grave.

1. Obs. personnelle n° 35, en collaboration avec Léon Bernard (*in* Thèse de Rouyé, 1906, p. 27 et 119), service P. Landouzy.

Fag..., tuberculose ancienne du sommet gauche, éthylisme nié et sans signes cliniques; séries de crises diarrhéiques, depuis trois ans; séries d'ictère cholurique et d'ictère acholurique, ictère chronique à recrudescences accompagné de décoloration partielle des matières et tuméfaction variable du foie; hépatite scléro-grasse tuberculeuse 1.250 grammes; facies cirrhotique, langue rouge et sèche, météorisme abdominal, œdème des jambes, état fébrile subcontinu, ascite légère et tardive sans circulation collatérale; tuberculose terminale de la plèvre droite; ictère grave final qui a été l'aboutissant de l'insuffisance hépatique ébauchée depuis plusieurs semaines.

2. Obs. 33. Sarth... (*in* Thèse de Rouyé, p. 70 et 115), service du Dr Troisième.

Obs. 39. Ictère tuberculeux prolongé avec ictère grave subintrait (ictère bacillaire aggravé) et granulie terminale (service du Dr Widal) *in* *Tribune médicale*, 1908, p. 473.

3. Pour la description détaillée de ces formes de cirrhoses voir note revue générale: *Revue de la tuberculose*. Janvier 1907.

lobule, les cellules péri et endothéliales des capillaires radiées prolifèrent et se multipliant contribuent à l'infiltrat ; l'hépatite interstitielle s'étend ainsi, pénétrant les lobules entre les trabécules, le long des capillaires ; il y a plutôt transformation de proche en proche de la trame interstitielle en infiltrat lympho-conjonctif qu'envahissement du lobule par les éléments cellulaires de l'espace porte. En même temps que le bacille irrite le tissu interstitiel et détermine l'hépatite interstitielle lympho-conjonctive et les capillarites, il irrite le tissu glandulaire les cellules hépatiques, il y a donc hépatite parenchymateuse parallèle à l'hépatite interstitielle. Des cellules hépatiques, les unes prolifèrent, les autres dégèrent d'emblée ou après une phase de prolifération ; beaucoup de trabécules se transforment en néocanalicules biliaires. L'hépatite est donc mixte dès le début. Peu à peu la sclérose naît dans l'infiltrat lympho-conjonctif, ses fibrilles collagènes étant l'élaboration des cellules lympho-conjonctives fusiformes.

Le mode d'extension de l'hépatite autour de l'espace porte comme centre, sa diffusion, qui est son caractère principal, expliquent la forme insulaire et stellaire monotrabéculaire et monocellulaire de l'espace-portite interstitielle. La diffusion et la simultanéité de l'hépatite interstitielle et parenchymateuse expliquent le mélange confus des éléments lympho-conjonctifs, hépatiques et biliaires. L'hépatite interstitielle lympho-conjonctive, ou infiltration cellulaire, précède la sclérose qui est l'élaboration de l'infiltrat. La sclérose est donc plus marquée, plus compacte au centre de l'espace porte, où souvent les vaisseaux sont oblitérés par l'endovascularite fibro-conjonctive et remplacés par des blocs scléreux.

La sclérose, précédée de l'infiltrat lympho-conjonctif et des capillarites, accompagnée d'hépatite parenchymateuse, envahit de plus en plus le lobule et atteint souvent le centre du lobule, la veine sus-hépatique. Cette marche progressive de la cirrhose montre que cette lésion n'est pas une cicatrice mais un tuberculome scléreux actif.

DISCUSSION ET DÉMONSTRATION DES CIRRHOSSES TUBERCULEUSES : LEURS PREUVES CLINIQUES, HISTOLOGIQUES, CONSTATATION DE BACILLES, INOCULATION, REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE.

L'existence des cirrhoses tuberculeuses, démontrée par Hutinel et Sabourin, par Hanot et Lauth, Hanot et Gilbert, a depuis ces premiers travaux suscité de nombreuses discussions et la doctrine de la nature tuberculeuse d'un grand nombre de cirrhoses, autrefois rapportées exclusivement à l'alcoolisme, n'a pas été sans rencontrer quelque opposition.

La démonstration clinique a été la première tentée :

On a donné comme argument la fréquence de l'association de cirrhose et de tuberculose. La tuberculose ancienne est facile à retrouver

chez un grand nombre de cirrhotiques et la tuberculose actuelle est démontrée soit par l'exploration des divers appareils, soit par l'étude du sang (séro-diagnostic) et de la sérorité péritonéale, par l'inoscopie, l'inoculation du caillot, et culture de contrôle. Hanot et Gilbert, Triboulet, Jousset, Blondin, ont donné des preuves multiples. Aux statistiques de Jousset, je puis ajouter la statistique d'une année. Pendant mon internat chez le Dr Widal, toutes les ascites ont été systématiquement inoculées dans le péritoine du cobaye; à chaque ponction deux cobayes recevaient dans le péritoine 20 et 30 centimètres cubes, sur 30 malades dont les liquides furent inoculés, souvent plusieurs fois à des ponctions successives, 12 avaient des ascites bacillaires qui tuberculisèrent le cobaye; des 18 cas négatifs, un était une tuberculose hépatique vérifiée à l'autopsie; un avait en même temps un épanchement pleural hémorragique qui tuberculisa le cobaye. Sur 30 ascites réunies par le hasard de la clinique: 12 étaient donc bacillaires, soit 40 0/0. La fréquence de ces associations de tuberculose notamment de péritonite bacillaire et de cirrhose indique plus qu'une coïncidence.

Mais nos contradicteurs ne voient là qu'une coïncidence de tuberculose pulmonaire ou péritonéale et d'une cirrhose de toute autre cause. On peut leur répondre que dans beaucoup d'observations l'examen le plus minutieux ne découvre pas d'autres causes cirrhogènes que la bacilliose: Hutinel a recueilli des observations de cirrhoses tuberculeuses infantiles où l'on peut affirmer que l'alcoolisme manquait; Hanot et Gilbert ont vu se développer la cirrhose chez des tuberculeux adultes non alcooliques, qu'ils soignaient depuis longtemps (et bien entendu sans alcool). Il nous a été facile de recueillir des faits semblables. On ne peut objecter que la tuberculose est une complication terminale de la cirrhose comme de tout autre état cachectique. En effet, innombrables sont les observations où les lésions et les antécédents de tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire sont notés, et dans la plupart d'entre elles la tuberculose a précédé l'apparition de signes hépatiques; c'est là la preuve que la tuberculose relevée à l'autopsie a été la cause provocatrice de la cirrhose et non la complication terminale d'un état cachectique; après tant d'autres j'en ai rapporté plusieurs observations des plus nettes.

Toutes ces preuves n'apportent qu'une probabilité. L'anatomie pathologique lève-t-elle l'incertitude?

Anatomiquement ces cirrhoses sont les unes folliculaires, les autres non-folliculaires. Les premières sont les moins contestées, les secondes sont encore peu admises. Pourtant les lésions atypiques non-folliculaires bacillaires ont été démontrées au rein, à la peau, à l'endocarde... etc., elles existent au foie: on en a pour preuve les faits de passage, c'est-à-dire les lésions où la sclérose est tachetée de tubercules et de follicules. Telles sont, entre beaucoup, les observations d'Hu-

tinel, de Brissaud, d'Hanot et Gilbert, cette belle observation de Gilbert et Castaigne où un lobe du foie était parsemé de tubercules alors que l'autre était scléreux, une observation de cirrhose atrophique de Chauffard et Lœderich. Les transitions sont insensibles entre les foies scléro-tuberculeux et les cirrhoses bacillaires sans tubercules. On peut surprendre tous les intermédiaires entre les tubercules avec follicule typique à bordure scléreuse et les travées scléreuses parsemées de nodules lymphoïdes, transitions que j'ai minutieusement décrites dans la *Revue de la tuberculose*, 1906. Il n'est pas rare de trouver sur de très nombreuses coupes, rien que de la cirrhose, sans lésion typique, et sur une coupe isolée, un follicule tuberculeux scléreux, qui est la signature histologique tuberculeuse de la cirrhose, partout ailleurs atypique. Une autre preuve est que la cirrhose bacillaire semble avoir une formule histologique un peu spéciale qui la distingue de la cirrhose alcoolique. Hanot et Gilbert, Lauth insistaient sur les différences du processus naissant de la cirrhose tuberculeuse chez les tuberculeux emportés prématurément et du début de la cirrhose alcoolique chez les alcooliques morts accidentellement. Résumant les recherches anciennes, m'appuyant sur une série d'observations personnelles, il m'a été facile de dégager la formule habituelle de la cirrhose bacillaire (*Tribune médicale*, 1906, et *Revue de la tuberculose*, 1907).

Mais les objections ont été nombreuses, on a dit que les follicules trouvés dans la cirrhose étaient dus à une tuberculose tardive secondaire; on a objecté qu'entre la cirrhose dite alcoolique et les cirrhoses tuberculeuses, il n'est souvent que peu ou pas de différence : le fait est exact et l'on sait qu'une lésion anatomique n'est fonction que de la durée et de la virulence de la cause agissante.

La bactériologie a apporté des preuves autrement puissantes : constatation directe de bacilles dans les lésions, inoculations positives.

Parfois, dans la sclérose et dans ses traînées lymphoïdes, on peut déceler le bacille de Koch. Ces cas sont encore exceptionnels, je citerai un cas de cirrhose atrophique de Chauffard et Lœderich (encore ce cas était-il une cirrhose parsemée de follicules tuberculeux), et deux cas personnels : Observation G... in thèse Rouyé, p. 117, cirrhose hypertrophique. Observation n° 49, Pap... in *Tribune médicale*, 1908, p. 470, cirrhose atrophique.

Plus souvent, on démontre par l'inoculation au cobaye, que le foie cirrhotique contient du bacille (1) ; un cas de Triboulet (S. M. H. 24 avril 1903), deux cas de Jousset (S. M. H. 1^{er} mai 1903), un de Philibert et Blondin (thèse 1905, p. 116, obs. XVIII); deux cas personnels

1. D'ailleurs, l'absence de bacilles à l'inoculation ne saurait présager que la cirrhose n'est pas tuberculeuse; car le bacille peut avoir disparu après avoir créé les lésions scléreuses qui persistent. Nous avons eu la démonstration de cette disparition des bacilles, cause de la cirrhose, dans un cas de cirrhose lépreuse.

publiés dans la thèse Rouyé, 1906, p. 114 et 115), et deux cas personnels récents (obs. Pong, n° 45, et Bech, n° 41 in *Tribune médicale*, 1908, p. 472 et 471).

Ces arguments semblent convaincants et pourtant lorsque des bacilles sont colorés dans les lésions ou prouvés par l'inoculation, certains n'y voient que la dissémination terminale de bacilles de Koch favorisée par l'état cachectique, l'association de tuberculose à une cirrhose ancienne de nature toute différente.

Mais l'expérimentation en reproduisant les cirrhoses tuberculeuses, vient donner la preuve irréfutable de leur existence, elle est à l'abri de ces causes d'erreurs, car inoculant à l'animal des cultures pures de bacilles tuberculeux, si l'on obtient en série des cirrhoses du foie, on est bien forcé d'admettre que le bacille de Koch peut créer à lui seul la cirrhose hépatique sans l'aide de l'alcoolisme (1).

Les faits expérimentaux sont nombreux, ils méritent d'être cités pour forcer la conviction et puisque c'est là la seule preuve sans objection :

Déjà Lebert, Cornil (1888, *Journal des connaissances médicales*), Hanot (Congrès tuber., 1888, p. 211), Martin, Ledoux-Lebard notent l'hypertrophie et la sclérose des foies tuberculeux expérimentaux.

Hanot et Gilbert, en 1890, apportent le premier cas de foie granuleux expérimental. Le cobaye avait succombé quatre mois après une inoculation intra-péritonéale de tuberculose humaine : le foie est granuleux induré ; l'ascite est si considérable (200 cmc.) et la tuberculose du péritoine si discrète que son origine hépatique n'est pas douteuse. La cirrhose périportale est diffuse, mono et intra-lobulaire avec ou sans follicules tuberculeux. Les travées s'atrophient, mais sans dégénérescence graisseuse. En 1892, ils obtiennent un foie ficelé expérimental.

Pilliet, en 1892, reproduit des hépatites interstitielles et dégénératives sans follicules.

Haushalter en 1893 confirme ces résultats.

Widal et Bezangon (1894) provoquent, en cent jours, avec un bacille humain de virulence atténuée (pus d'abcès froid osseux d'un vieillard) une cirrhose expérimentale du foie, de la rate et des reins. Le foie était granuleux, le tissu de sclérose était parsemé de rares follicules.

Auché (1898) observe deux cas, l'un de foie ficelé, l'autre de foie granuleux, chez les cobayes inoculés sous la peau de tuberculose humaine, l'un avec une paroi d'abcès froid, l'autre avec un tubercule de la rate.

Guinchère cite d'autres cas dans sa thèse de 1902.

Bezangon et Griffon (1903) rapportent deux cas (l'un de cirrhose

1. A côté de toute cette série de cirrhoses tuberculeuses expérimentales obtenues la plupart avec des bacilles humains, il faut rappeler les travaux de Cadiot et Gilbert sur les cirrhoses tuberculeuses spontanées chez les animaux (1894).

atrophique (mais sans diminution du volume de l'organe) avec ascite et sclérose splénique), tous deux à la suite d'inoculations sous-cutanées de pus d'abcès froids humains. La cirrhose est insulaire, mono-cellulaire et péri-capillaire ; le tissu de sclérose est constitué par des cellules embryonnaires et des fibrilles conjonctives, semé de place en place de cellules géantes et de cellules épithélioïdes ; il s'agit d'une infiltration tuberculeuse diffuse, à évolution fibreuse, car sur aucun point il n'y a de tubercules et de caséification. La sclérose semble être d'origine capillaire. Pas de stéatose ; au contraire, hyperplasie des cellules hépatiques sans formation nodulaire.

Lamy cite un cas de tuberculose spontanée du cobaye où le foie gras et sclérosé fut reconnu « capitonné » par Hanot.

Claude (1903) a obtenu chez le cobaye des foies gros ou de volume normal (jamais atrophique) allant jusqu'au foie granuleux et ficelé avec légère ascite. Ses animaux étaient inoculés de tuberculoses humaines très virulentes, mais traités par les médicaments anti-tuberculeux : créosote, lécithine, etc... ce qui permettait une longue résistance, alors que les témoins mouraient avec caséification. « La sclérose est diffuse et progressivement destructive ; les trabécules regressent, devenant des néocanalécules biliaires, qui parfois s'hypertrophient et tendent à l'adénome. » Notre maître nous a permis d'utiliser pour ce mémoire les cinq cas les plus caractéristiques de cette belle série d'expériences.

Milian inoculant sous la peau du cobaye des fragments d'ulcère de jambe tuberculeux, tuberculose atypique et atténuée, obtint une fois une cirrhose hypertrophique du foie, dont il voulut bien nous communiquer les pièces.

Toutes ces cirrhoses expérimentales ont été obtenues à propos d'autres recherches et, sauf les cas de Claude, ce sont des cas isolés.

A ces faits je puis ajouter 23 cas d'hépatites bacillaires interstitielles et scléreuses du cobaye, obtenues par l'inoculation de races atténuées de bacilles, associée à des injections répétées de très petites doses de tuberculine (1906-1907). Cette méthode, de même que celle de Claude, permet de reproduire en série les cirrhoses du foie (1).

Ces cirrhoses expérimentales sont, les unes folliculaires, les autres non folliculaires ; la plupart des faits anciens sont folliculaires. Je me suis attaché surtout à l'étude des cirrhoses non-folliculaires ne retenant les cirrhoses avec follicules que comme des formes de transition vers les cirrhoses non-folliculaires. J'ai obtenu ainsi la reproduction expérimentale de la plupart des cirrhoses bacillaires humaines, cirrhoses hypertrophiques et atrophiques, et surtout le foie scléro-gras, forme la plus fréquente des cirrhoses humaines. J'ai pu suivre pas à pas l'évolution de la cirrhose, l'histogenèse du processus cirrhogène ; j'ai même

1. GUGEROT. Reproduction expérimentale des cirrhoses tuberculeuses, *Revue de médecine*, 1909.

par exception reproduit quelques-uns des processus associés au cirrhose : ébauche de nodule d'hépatite parenchymateuse, adénomes, foie cardioberculeux... Tous ces faits, aujourd'hui si nombreux, et que l'on peut reproduire en série, viennent ruiner les dernières objections des adversaires des tuberculoses atypiques.

Tant de preuves cliniques et anatomiques, constatation directe de bacilles, inoculations positives, reproduction expérimentale, ont été accumulées que la démonstration des cirrhoses bacillaires hépatiques est complète.

4° Hépatites parenchymateuses bacillaires non-folliculaires.

Tantôt l'hépatite est nodulaire et partielle revêtant la forme anatomique de Kelsch et Kiener (Sabourin, Hanot et Gilbert, Pilliet, Dallemagne, Chauffard). Tantôt l'hépatite est diffuse (Gilbert et Surmont), tantôt enfin la réaction hépatique aboutit à la transformation néocanaliculaire et production adénomateuse (Dallemagne, Pilliet). Toutes ces lésions non-folliculaires sont des réactions inflammatoires au bacille de Koch, elles méritent donc le nom d'hépatite parenchymateuse. Cette hépatite parenchymateuse est constante dans les autres processus bacillaires hépatiques et l'on se souvient que la cirrhose du foie est un mélange d'hépatite interstitielle et d'hépatite parenchymateuse. Les hépatites dites « parenchymateuses » sont, elles aussi, des lésions associées à de la stéatose, de la cirrhose et si on les dénomme parenchymateuse, s'est pour montrer l'importance de l'hyperplasie de la cellule hépatique.

La démonstration de la nature bacillaire de ces réactions a été faite par les coexistences cliniques et anatomiques, par les transitions histologiques, j'ai obtenu la reproduction expérimentale *ébauchée* de quelques-unes des lésions de l'hépatite nodulaire (1). M. Claude (1903) et moi-même avons reproduit l'adénome biliaire.

5° Tuberculés et granulations macroscopiquement typiques, microscopiquement atypiques,* à structure non folliculaire.

Le fait est fréquent pour les granulations. Ces granulations, qui, à l'autopsie, semblent les nodules tuberculeux translucides ou caséux les plus typiques, n'ont pas la structure folliculaire, et, ne seraient la coexistence d'autres lésions tuberculeuses, et la constatation des bacilles à leur intérieur, on pourrait douter de leur origine. Histologiquement

1. *Loco citato*. Revue de médecine, 1909.

en effet elles n'ont rien de caractéristique : ce sont des infiltrats cellulaires à centre dégénéré ou des blocs nécrosés sans presque d'infiltrat, avec longue persistance de la structure lobulaire et trabéculaire. Ces faits, qui chez l'homme sont rares (1), ont été décrits avec soin chez le cobaye, où ils sont la règle, par Pilliet et retrouvés par nous (2).

Le fait est plus rare pour les gros tubercules : j'en possède deux cas, l'un est un tubercule caséux de 4 à 5 millimètres creusé dans un espace scléreux, l'autre est une grosse gomme de 30 millimètres à paroi scléreuse dans un foie cirrhotique bacillaire.

L'aspect de la granulation tuberculeuse et du tubercule caséux ou fibrocaséux n'est donc qu'un aspect commun à des productions histologiques différentes : les unes folliculaires (tubercules typiques classiques), les autres non-folliculaires (tubercules atypiques). À côté du tubercule lymphoconjonctif, qui est de tous le plus fréquent, il est en effet des tubercules dérivant d'hémorragies interstitielles, où la nécrose débute au centre de l'hématome. Il est des tubercules d'origine nécrotique, où la dégénérescence frappe d'emblée le parenchyme glandulaire, où la réaction mésodermique est secondaire. Ces faits (indépendants des tubercules par thrombose vasculaire) ont été bien mis en évidence par Pilliet, mes observations confirment entièrement cet auteur.

La nature bacillaire de ces « fausses granulations » et « faux tubercules » est démontrée par les coexistences anatomiques ; les formes de transitions histologiques (Cornil), la *constatation des bacilles* (Alquier, Gougerot) et la *reproduction expérimentale* (Pilliet, Gougerot).

Telles sont les cinq grandes variétés de bacilloles hépatiques non-folliculaires. À la fin de la description de chacune d'elles, nous avons assez insisté sur leur démonstration pour n'y plus revenir, il suffit de rappeler que cette démonstration est complète, clinique, anatomique, histologique, bactériologique et expérimentale.

*
* *

III

PATHOGÉNIE.

En même temps que s'affirmait la démonstration de leur nature bacillaire, la pathogénie de ces lésions s'éclairait. On avait cru d'abord à des lésions toxiques, sans que le bacille fût présent. Tous ces faits nouveaux, inoculations et constatations directes de bacilles, reproduction expérimentale avec des bacilles (alors qu'elle est impossible avec la tuberculine) viennent démontrer l'origine bacillaire locale de ces lésions congestives, dégénératives, scléreuses et parenchymateuses. Soute-

1. Cas personnels, 19 à 24.

2. Expériences 117 à 133.

nue autrefois par Hanot et Lauth, par Hanot et Gilbert, cette théorie a été reprise et développée par Jousset ; les faits que nous apportons nous semblent la confirmer définitivement. C'est parce que le bacille de Koch pénètre si souvent par voie digestive que le foie, organe d'arrêt, est si souvent lésé : la voie veineuse est la plus importante des voies d'infections du foie, puis vient l'artère hépatique ; apporté par les vaisseaux et arrêté dans les espaces portes, le bacille de Koch agit à la fois par ses toxines adhérentes et ses toxines solubles diffusant localement.

*
* *

CONCLUSION. — La bacillose hépatique non-folliculaire est aussi fréquente que la tuberculose hépatique. Le bacille de Koch crée au foie toutes les variétés d'hépatites congestives, dégénératives, interstitielles et scléreuses, parenchymateuses, lésions non-folliculaires, toutes démontrées bactériologiquement. L'importance de la bacillose du foie apparaît en clinique chaque jour plus importante et peut-être explique-t-elle l'étiologie de syndromes dont le mécanisme reste obscur (1).

1. Marcel Lablé, dans son excellente leçon : Tuberculose et diabète, *Gazette des Hôpitaux*, 1908, p. 1023, se demande « si ce n'est point dans certains cas la tuberculose qui crée le diabète. Il est en effet des cas comme celui de D..., où la tuberculose et le diabète semblent apparaître presque simultanément et évoluer de concert ; chez les diabétiques pancréatiques de Lancereaux, chez les diabétiques avec dénutrition, la tuberculose est presque constante. Sachant aujourd'hui par les expériences de Gougerot, de Salomon, etc., que les tuberculeuses atténuées sont capables de scléroses hépatiques et même de scléroses pancréatiques, nous pouvons supposer que la tuberculose crée la lésion hépato-pancréatique responsable du diabète. »

Deuxième exemple

PEAU : ÉPITHÉLIUM PAVIMENTEUX STRATIFIÉ, ET TISSU CONJONCTIF
DERMIQUE ET HYPODERMIQUE

BACILLOSES CUTANÉO-MUQUEUSES NON-FOLLICULAIRES

Le bacille de Koch suscite dans les divers étages du revêtement cutané-muqueux des réactions non-folliculaires multiples.

La simple énumération des faits (énumération incomplète car elle supprime les trop nombreuses synonymies) prouve la fréquence et la variété des bacilloses non-folliculaires cutané-muqueuses épidermiques (1), dermiques, hypodermiques. Elles comprennent en effet la plupart des faits appelés tuberculides : de rares lichens scrofulosorum, quelques érythèmes indurés de Bazin, de nombreuses papulonécrotiques, presque tous les lupus érythémateux, acroasphyxie, angiokératome de Mibelli... A cette liste ancienne les recherches des quatre dernières années ajoutent certains (2) cas d'ulcérations aiguës et d'ulcères chroniques, de sclérodermie, d'érythèmes indurés aigus et chroniques, de purpurus, d'érythèmes aigus, de pityriasis rubra-pilaire, parapsoriasis, eczéma scrofulosorum, de chéloïdes, éléphantiasis, de sarcoïdes, de lymphadénomes, de leucoplasie et d'épithéliomatose, enfin d'atrophies, tous faits, dont l'étude clinique et anatomique est an-

1. Il semblerait que les réactions de l'épiderme au bacille de Koch dussent être toujours non-folliculaires. Si l'on s'en tenait à la théorie classique de l'origine exclusivement lymphoconjonctive mésodermique du follicule tuberculeux, le derme et l'hypoderme seraient seuls capables de donner des réactions folliculaires ou tissu tuberculeux typique. Le fait est vrai dans la très grande majorité des cas ; il nous a semblé pourtant avoir surpris la formation de cellules géantes et de cellules épithélioïdes aux dépens des couches profondes de l'épiderme, des gaines des follicules pileux et des pelotons sudoripares ; parfois même les cellules épithéliales inflammées et dissociées d'un cône interpapillaire, d'une gaine péripilaire, simulent un follicule, qui parfois est impossible à distinguer du follicule tuberculeux mésodermique. D'après nous, les éléments épithéliaux seraient donc capables de participer à la formation de follicules tuberculeux.

2. Nous soulignons le mot « certains » afin de préciser qu'il faut suspecter la tuberculose dans quelques-uns des faits des groupes annoncés, mais non dans tous les faits de ces groupes. En effet, la plupart sont des syndromes anatomocliniques susceptibles d'être déterminés par des causes diverses, par exemple certaines chéloïdes sont tuberculeuses, mais non toutes ; il en est d'origine syphilitique, lépreuse, coccienne, mécanique, etc.

cienne et maintenant assez connue (1), pour qu'il soit inutile d'y insister, mais dont l'étiologie restait obscure ou discutée. Malgré leur bénignité habituelle et leur superficialité qui en font si fréquemment des tuberculoses atypiques cliniquement, malgré l'absence de follicules tuberculeux dans leurs lésions qui les classe dans les tuberculoses atypiques anatomiquement, ces réactions, observées chez des individus plus ou moins nettement convaincus de tuberculose viscérale, sont d'origine bacillaire. De multiples preuves en ont été données, statistiques cliniques et inoculations, j'en apporte de nouvelles : constatations de bacilles et inoculations décisives, et la plus importante de toutes : la reproduction expérimentale. Le bacille de Koch est l'une des causes les plus fréquentes des dermatoses.

*
**

I.

HISTORIQUE

Les bacillosoes cutanéomuqueuses sont parmi les plus anciennement connues des tuberculoses atypiques.

Depuis plusieurs années on divise les tuberculoses cutanées en deux groupes : « tuberculoses proprement dites » ou tuberculoses typiques et « tuberculides » ou tuberculoses atypiques. Les premières sont admises par tous, elles sont démontrées par leur structure histologique, qui est celle du follicule tuberculeux classique, par la constatation de bacilles de Koch dans les lésions, par les résultats positifs des inoculations, par les réactions locales constantes à la tuberculine. Les secondes forment la « classe fort étendue et encore très discutée des tuberculides » (Brocq), elles auraient des caractères inverses : lésions atypiques « inflammatoires » « non spécifiques », non folliculaires, absence de bacilles dans les lésions, résultats négatifs des inoculations, réactions inconstantes ou nulles aux injections de tuberculine. Cette opposition n'est plus à maintenir : entre les deux groupes existent toutes les transitions : la série des lésions est continue et de virulence décroissante. Il apparaît de plus en plus que les tuberculoses ne sont que des tuberculoses locales dues à l'action locale du bacille de Koch, autrement dit des bacillosoes non-folliculaires.

Ces lésions non-folliculaires cutanées ont eu grand'peine à s'imposer.

Habitué autrefois à ne voir dans la tuberculose qu'une maladie grave destructive, on restreignait ses manifestations cutanées aux gommès tuberculeuses, au lupus de Willan, aux ulcérations de la tuberculose miliaire aiguë, au tubercule anatomique ; on avait la même conception de la tuberculose cutanée que de la tuberculose viscérale : on ne

1. Voir les travaux de Darier, de Pautrier, notre revue générale dans la *Gazette des Hôpitaux*, 1906, et notre dernier mémoire de la *Revue de la tuberculose*, 1908.

croyait pas qu'il existât d'autres formes de tuberculose que des lésions rongeantes suppuratives, difficilement curables; on n'allait pas au delà d'une sorte de schéma général anatomo-pathologique de la lésion tuberculeuse qui semblait s'être imposé à l'esprit, et Darier rappelle dans ses leçons les difficultés qu'eurent les premiers auteurs à faire admettre la nature bacillaire du lichen scrofulosorum « uniquement parce qu'il guérit spontanément »; pourtant cette lésion, cliniquement alors atypique, est anatomiquement typique, puisqu'elle contient des follicules tuberculeux avec cellules géantes et bacilles. L'histoire des tuberculoses atypiques cutanées commence avec Besnier qui au nom de la clinique soutient l'origine tuberculeuse du lupus érythémateux (1882-1888). A la suite de la puissante impulsion donnée par Landouzy, et ses travaux sur la pleurésie *a frigore*, les dermatologistes osèrent reconnaître la tuberculose en dehors du schéma étroit classique, ils admirèrent des tuberculoses atténuées chroniques, peu ou pas destructives, curables, ils formèrent peu à peu le groupe des tuberculoses cutanées atypiques (non-folliculaires).

Ce fut l'œuvre des cliniciens. Besnier, Hutchinson, Landouzy, Boeck. Le professeur Landouzy, bien avant 1893, à la Charité, enseignait les rapports étroits entre la tuberculose et les « tuberculides », il écrivait dans les *Sérothérapies*, à propos de l'emploi diagnostique de la tuberculine: « Je ne doute pas que si les dermatologistes se mettent à faire couramment appel à la tuberculine comme aide diagnostique, ils n'arrivent à inscrire au chapitre des localisations tuberculeuses toute une série de pathies assez mal dénommées, assez mal classées qui vont dans leurs expressions symptomatiques, depuis les états érythémateux, lichenoïdes, verruqueux, kéloldiens, éléphantiasiques, depuis l'état bulleux ou pemphigoïde, jusqu'aux états ulcéreux, jusqu'aux états destructifs, qu'on pourrait appeler phthisies cutanées, puisqu'ils marquent le terme le plus élevé et le plus grave des dermophthisies tuberculeuses. »

Boeck, Barthélemy, Brocq, Hallopeau, Darier, Unna, Pick, Bronson, Dubreuilh, Pollitzer, Spiegel, Kaposi, Tenneson, Leredde et Martinet, etc., publiaient quelques faits épars, et en 1896, à Londres, le Congrès international de Dermatologie mettait à l'étude « les relations entre la tuberculose et les maladies de la peau autres que le lupus vulgaire ». Hallopeau, N. Hyde et R. Croker furent rapporteurs. Au contraire de Hyde qui étendit trop le groupe des tuberculoses, Hallopeau démêla avec une rare sagacité, ce que Darier allait appeler quelques mois plus tard les tuberculides: il classait les tuberculoses en trois groupes: 1° tuberculoses cutanées bacillaires qui sont nos tuberculoses folliculaires; 2° tuberculoses cutanées provoquées vraisemblablement par une forme microbienne distincte du bacille vulgaire: lupus érythémateux, lupus pernio; 3° tuberculoses cutanées engen-

drées par des toxines émanées de foyers plus ou moins éloignés » ces toxituberculides d'Hallopeau comprennent la plupart de nos bacillloses non-folliculaires : « le lichen scrofulosorum, l'acné cachectique, l'acné scrofulosorum, les folliculites isolées ou agnimées en placards à progression excentrique, la tuberculose papulo-vésiculeuse, et les érythèmes tuberculeux » ; l'origine toxinique expliquait que ces lésions fussent dépourvues de la signature histologique du follicule et qu'elles ne fussent pas inoculables. Enfin Hallopeau mettait à part des dermatoses trouvant chez les tuberculeux un terrain favorable : eczéma scrofuloux de Bazin ou eczéma tuberculeux de Hutchinson, Unna, Neisser.

A ce groupement nouveau M. Darier donnait le nom de tuberculides qui fit fortune. Ce rapport d'Hallopeau a été le point de départ de toute une série de recherches : Du Castel, Thibierge et Ravaut, Jadasohn, etc.

Leredde en janvier 1900, six mois avant le IV^e Congrès, publiait dans la *Semaine médicale* une très importante étude anatomo-pathologique ; il sériait les lésions histologiques et il insistait sur les transitions qui prouvent l'unité du groupe, il distinguait trois variétés : type lupus érythémateux, lésions n'ayant pas la structure classique des altérations tuberculeuses ; type lupus érythémato-tuberculeux, groupe de transition où se mélangent les lésions spécifiques folliculaires et les « non spécifiques » ; type lichen scrofulosorum ou tuberculose typique. Convaincu de l'importance des lésions vasculaires, qui pour lui constituent l'unité anatomique du groupe, il proposa de désigner ces dermatoses sous le nom d'angiodermites tuberculeuses.

Au Congrès de Paris, en 1900, la question des tuberculides cutanées fut à nouveau posée. Boeck, Colcott-Fox, Roberto-Campana, Riehl, Darier furent rapporteurs. Boeck n'ajouta que peu à la conception d'Hallopeau qu'il avait adoptée ; il créait le mot « d'exanthèmes de la tuberculose », avec Hallopeau il continua d'opposer les tuberculides vraies ou bacillaires et les toxituberculides non bacillaires caractérisées par leur « symétrie, localisation due à l'intervention du système nerveux et à des troubles vasomoteurs ». C'était là une conception inexacte reposant sur des hypothèses et sur des bases cliniques erronées ; en effet, la symétrie n'est pas la règle. « Tout au plus pourrait-on dire qu'elle correspond à la majorité des cas » (Pautrier).

Le rapport de Darier est le travail fondamental, auquel il faudra toujours revenir ; c'est lui qui nous servira à définir et à poser la question. Darier appelle tuberculide toute éruption survenant chez un tuberculeux et d'origine tuberculeuse, quelle que soit sa pathogénie. Il réunit dans ce groupe : « les tuberculides papulo-nécrotiques (lupus érythémateux disséminé, acnitis ; folliclis) », l'acné cachecticorum de Hebra-Kaposi, que Darier considère « comme une simple variété des papulo-nécrotiques » ; le lichen scrofulosorum ; le lupus érythémateux en

placards ; le lupus pernio ; le lupus érythémateux disséminé, exanthématoïde ; l'érythème induré de Bazin ; la tuberculide lupoi'de disséminée ou sarcoïde dermique de Boeck. « Enfin d'autres affections sont peut-être des tuberculides : le pityriasis rubra de Hebra ; l'eczéma scrofulosorum de Boeck, l'angiokératome de Mibelli, certaines formes d'engelure et d'acroasphyxie. » Darier croit « prématurée toute tentative d'introduire une classification précise dans le groupe des tuberculides » ; au nom de l'histologie il fait l'importante division d'un groupe A (nos tuberculoses folliculaires), un groupe B (nos bacillo'ses non-folliculaires).

Depuis 1900 les tuberculides ont suscité de très nombreux travaux en France et à l'étranger. Les observations antérieures à 1903 sont résumées dans la très remarquable thèse de Pautrier. Depuis 1903 d'autres dermatoses à lésions non-folliculaires ont été suspectées ou convaincues de tuberculose. Landouzy appelle à nouveau l'attention sur les érythèmes noueux et le purpuras tuberculeux (1906-1907) ; Milian découvre la nature bacillaire de certains ulcères variqueux (1906) et du pityriasis rubra pilaire (1907) ; Bensaude et Rivet, Carnot, Mosny et Harvier insistent à nouveau sur les purpuras tuberculeux ; Danlos et Pathaut décrivent la leucoplasie tuberculeuse, et Audry (1906), montre le rôle de la tuberculose dans les épithéliomatoses cutanées ; Civatte découvre la nature bacillaire des parapsoriasis de Brocq (1906) ; Bender réunit plusieurs cas de tuberculoses éléphantiasiques de la vulve...

Depuis trois ans, nous avons fait l'étude systématique, clinique, histologique, bactériologique de toutes les tuberculoses cutanées atypiques rencontrées à Saint-Louis, Cochin, Salpêtrière et Laënnec dans les services de nos maîtres. Multipliant le plus possible les inoculations, nous avons pu accumuler toute une série de faits nouveaux et confirmer les faits anciens : plusieurs de ces observations ont été présentées à la Société française de dermatologie et de syphiligraphie avec notre maître de Beurmann : épithélioma et tuberculose atypique du palais 1905, atrophie cutanée 1905, présentation suivie du travail de M. Thibierge et de l'observation de Nicolas et Favre qui la confirment ; angiokératome de Mibelli et angiodermite 1905 ; chéloïdes 1906 ; lymphadénone 1906 ; en 1906 j'isolai un type nouveau de sarcoïde : la lymphosarcoïde, je faisais de tous ces faits la revue générale dans la *Gazette des Hôpitaux* (1906), citant plusieurs observations inédites : ulcération linguale aiguë non-folliculaire, riche en bacilles, lupus érythémateux ayant fait sa preuve par l'inoculation, etc... Les observations restées inédites ont été réunies dans un travail d'ensemble : « Tuberculoses cutanées atypiques non-folliculaires », publié dans la *Revue de la tuberculose* 1908. J'y distinguais avec soin les tuberculoses fol-

liculaires et les bacilloses non-folliculaires, j'apportais la preuve du bacille et de l'inoculation pour plusieurs faits anciens et nouveaux. Avec Lamy j'insistais à nouveau sur les chéloïdes tuberculeuses à propos du développement des chéloïdes sur les cicatrices opératoires d'adénites tuberculeuses. Dans le Journal de physiologie et de pathologie générale, j'étudiais les néoplasies de la série conjonctives dues aux bacilles de Koch 1908.

Avec Laroche, j'obtenais le premier la reproduction expérimentale du lichen scrofulosorum, des papulonécrotiques, de l'érythème induré de Bazin, de l'eczéma scrofulosorum, nous obtenions des lésions comparables aux lupus érythémateux, au parapsoriasis. Ces expériences, résumées à la Société de Biologie 1907, développées dans mon mémoire de médaille, ont été publiées dans les *Archives de médecine expérimentale* 1908; entre temps nous obtenions encore la chéloïde expérimentale. Ces études expérimentales nous permettaient de préciser plusieurs points discutés de la pathogénie des tuberculides cutanées (*Archives de Méd. Expérimentales*, 1909).

Enfin dans un mémoire couronné par la Société de dermatologie (prix Zambaco 1907-1908) je faisais l'étude critique des méthodes de démonstration de la tuberculose cutanée.

Tous ces faits anciens, les faits nouveaux que j'apporte avec la preuve du bacille et des inoculations, surtout nos reproductions expérimentales, achèvent la démonstration des tuberculides ou bacilloses non-folliculaires de la peau.

Les progrès ont été rapides: ils permettent d'arriver à une conception précise des tuberculoses atypiques cutanées ou bacilloses non-folliculaires. La dénomination de bacilloses cutanées non-folliculaires, de tuberculoses atypiques histologiquement, précise davantage que les noms de tuberculides et de tuberculoses atypiques. Ces deux dernières expressions comprenaient en effet à la fois des bacilloses non-folliculaires (type B de Darier) et des tuberculoses folliculaires (type A de Darier).

Les tuberculides étaient un groupement d'attente. M. Darier, en le créant, voulait réunir tous les faits alors si discutés. « En dehors des tuberculoses cutanées bacillaires, disait-il, dont l'étiologie est certaine, on connaît toute une série de dermatoses, dont la relation avec la tuberculose est seulement probable et qu'on a provisoirement groupées sous le nom de tuberculides » : lichen scrofulosorum, érythème induré de Bazin, tuberculides papulonécrotiques, lupoïde de Darier ou sarcoïde multiple bénigne de Boeck, pityriasis rubra de Hébra, lupus érythémateux, etc. Dans la pensée de Darier « aucune idée théorique ne s'attache au terme de tuberculides; il désigne seulement des éruptions qui ne surviennent qu chez les tuberculeux, dont la pathogé-

nie inconnue est à éclaircir et qu'on peut opposer à ce titre aux tuberculoses cutanées dont la pathogénie bacillaire est certaine ». Le sens primitif du mot tuberculide est donc : 1° éruptions que l'on observe « que sur des malades infectés par le bacille de Koch ou légitimement suspects de l'être » ; 2° lésions qui dans l'immense majorité des cas ne renferment pas le bacille de Koch, que sauf exception que les recherches bactériologiques et expérimentales sont incapables de mettre en évidence. » Le groupe des tuberculides comprend toutes les éruptions d'origines tuberculeuses, que n'admettaient pas les classiques, quelles que soient leur pathogénie et leur structure histologique.

Le terme de tuberculoses cutanées atypiques, créé par Landouzy et vulgarisé par Pautrier dans son excellente thèse, marque un progrès, il précise la pathogénie de ces lésions et indique qu'ce sont de véritables tuberculoses mais des tuberculoses différentes des types auxquels nous sommes habitués, donc des tuberculoses atypiques. Landouzy, Haury, Darier, Laffite, Jadassohn, Neisser, Milian, Pautrier, en ont donné des preuves nombreuses, j'en ajoute de nouvelles. Au terme tuberculide, excellent autrefois alors que la pathogénie était obscure, il faut, avec le progrès des observations, substituer celui de tuberculoses atypiques qui ne laisse aucun doute sur leur nature bacillaire. Brocq, dans son Traité justement classique, conserve encore en 1908 la dénomination de tuberculides mais il ajoute en note : « Si les tuberculides renferment des bacilles, allons plus loin, si elles ont renfermé des bacilles à leur début ce ne sont plus des tuberculides, ce sont des tuberculoses locales » (p. 583, note 1). « Tuberculose atypique » est surtout une dénomination clinique comprenant tous les faits contraires au type clinique ulcéreux et destructif classique de la tuberculose, sans faire la distinction histologique des lésions folliculaires et des lésions dépourvues de follicules tuberculeux.

Plus précises sont les expressions de tuberculoses atypiques *histologiquement* ou *bacilloses non-folliculaires*. Elles ont sur le mot tuberculide l'avantage de bien marquer la nature bacillaire des lésions, et sur l'expression « tuberculose atypique » tout court, de préciser qu'il s'agit non seulement d'atypie clinique mais encore d'atypie anatomique ; elles font la distinction entre les lésions avec et sans follicules tuberculeux. Ces bacilloses non-folliculaires ne comprennent donc qu'une partie de l'ancien groupe des tuberculides et des tuberculoses atypiques cliniquement ; elles correspondent au groupe B de Darier, ce sont celles qui ont eu le plus de mal à s'imposer et que beaucoup d'auteurs méconnaissent encore, précisément parce qu'il leur manque la signature anatomique du follicule tuberculeux, que longtemps on a cru spécifique.

II

LES FAITS.

Tant de variété dans les expressions cliniques et dans les réactions histologiques empêche de donner une description univoque des bacillosoes non-folliculaires cutanéomuqueuses. Une définition anatomique unique est impossible car ces lésions n'ont de commun que ce caractère négatif de l'absence de follicules tuberculeux. Elles vont de la simple congestion à l'infiltration et à la nécrose, de l'œdème à la sclérose.

On ne peut non plus en donner une définition clinique unique, car elles comprennent des bacillosoes graves mortelles (ulcérations aiguës, lymphadénomes) et des bacillosoes bénignes curables, elles vont du simple érythème à l'ulcération, de l'infiltration à la sclérose. Si au début on tenta avec Boeck une définition clinique : éruption nodulaire disséminée, symétrique, bénigne, curable, c'est que l'on ne connaissait guère alors que les papulonécrotiques, auxquelles seules s'applique cette définition : la symétrie et la curabilité sont très inconstantes dans les bacillosoes non-folliculaires. Mieux vaut dire que le bacille de Koch crée à la peau de multiples lésions non-folliculaires aux expressions cliniques variées, n'ayant de commun que leur origine bacillaire et leur structure histologique non-folliculaire ; mieux vaut les décrire par groupes, tout en reconnaissant qu'entre elles existent des transistions innombrables (1).

1° **Lichen scrofulosorum** (2). — Les observations de lichen scrofulosorum à structure atypique non-folliculaire sont rares : Porgès (1 cas), Klingmüller (11 cas), Schürmann (2 cas). Leselliers, élève de Jadassohn, sur dix-sept cas de lichen scrofulosorum n'en trouve qu'un seul de non-folliculaire. Trois cas que j'ai coupés en série avaient la structure folliculaire du tubercule (3).

2° **Érythème induré de Bazin**. — Le plus souvent sa structure est folliculaire (Thibierge et Ravaut, Hartung et Alexander, Mantegazza, Colcot-Fox, Johnson, Philippson, Jadassohn, Pautrier, Carle...) les cas d'érythème induré de Bazin dépourvus de follicules tuberculeux n'avaient

1. Toutes les observations qui sont citées ici ont été publiées avec leurs protocoles histologiques et leurs preuves bactériologiques dans notre travail : *Tuberculoses cutanées atypiques histologiquement*. *Revue de la tuberculose*, 1908.

2. Ces Tuberculides (lichen scrofulosorum, etc.), sont tantôt typiques, tantôt atypiques histologiquement (non folliculaires). Des lésions de structure différente, les unes folliculaires, les autres non-folliculaires peuvent avoir le même aspect clinique. Des tuberculides telles que le lichen scrofulosorum ou tuberculose atypique cliniquement sont anatomiquement tantôt typiques (folliculaires), tantôt atypiques (non-folliculaires), seuls ces dernières sont envisagées ici.

3. Obs. 61, 62, 63. Service du Dr de Beurmann.

jusqu'à mon observation 64 que des preuves cliniques. J'ai observé un cas d'érythème induré de Bazin classique, à structure non-folliculaire et j'en ai fait la preuve par l'inoculation positive au cobaye (1) ; j'ai, avec Laroche, reproduit sur la peau du cobaye l'érythème induré non-folliculaire avec un infiltrat sans nécrose, et sa vascularite profonde. La démonstration est donc complète.

3^e Papulo-nécrotiques. — Ce groupe, qui comprend tant de variétés aux nombreux synonymes, a été subdivisé histologiquement en groupe A (structure folliculaire), groupe B (structure non-folliculaire). Les preuves de la nature bacillaire des variétés non-folliculaires n'étaient jusqu'à présent que cliniques, appuyées sur quelques réactions à la tuberculine : les trois seuls cas où des bacilles furent constatés dans la lésion (MacLeod et Ormsby ; Philippson, Jadassohn, le cas d'inoculation positive de Jadassohn et Finger, celui de Touton) étaient des papulo-nécrotiques typiques avec follicules. Nos deux cas (65 et 66) de papulo-nécrotiques non-folliculaires sont les premiers où la preuve de l'inoculation ait été donnée. Avec Laroche j'ai le premier reproduit les papulo-nécrotiques atypiques non-folliculaires avec toutes leurs variétés, superficielles et profondes, non ulcérées et ulcérées, dans tous leurs détails cliniques et anatomiques. La démonstration est donc complète.

4^e Pityriasis rubra grave de Hébra. — Vietowieyski et Kopytowski, Bruusgard ont noté des follicules tuberculeux et ce dernier a pu colorer des bacilles. Mais d'autres auteurs n'ont trouvé que des lésions atypiques dépourvues de follicules, et dans un de ses cas Jadassohn a pu, aux preuves de coïncidences cliniques, aux arguments des transitions anatomo-cliniques, ajouter la réaction locale à la tuberculine. La démonstration est donc presque complète.

5^e Parapsoriasis de Brocq. — Les uns sont parsemés de follicules, les autres plus nombreux en sont dépourvus (Civatte, Milian et Pinard). Avec Civatte on doit dire que l'on ne décèle des follicules tuberculeux qu'au début dans des « cas d'éruption, qui, à certains moments de leur évolution ont ressemblé aux parapsoriasis ». Ces parapsoriasis à structure non-folliculaire ont pour preuves de leur nature bacillaire : les statistiques de coïncidence clinique (Civatte), les formes de transitions anatomiques (Civatte), la réaction à la tuberculine (Milian), l'ébauche de reproduction expérimentale de quelques-unes de leurs lésions (Gougerot et Laroche). Malgré l'absence de constatation de bacilles et d'inoculation, la démonstration n'en reste donc pas moins complète.

6^e Ulcérations tuberculeuses aiguës. — Ces faits sont encore rares, la structure est celle d'un infiltrat sans follicules : seule la présence des bacilles innombrables affirme leur nature bacillaire. J'en ai cité un cas à la langue en 1906 (n° 67) qui a été publié dans la *Revue de la tuberculose*, 1908 (p. 432; fig.), Letulle vient de rapporter un cas semblable (*Presse médicale*, 1908, p. 415, figure 5) : angine suraiguë tuberculeuse. L'abondance des bacilles rend facile la démonstration de ces cas.

1. Obs. 64. Service du Dr de Beurmann.

7° Ulcérations chroniques : Ulcère de jambe tuberculeux. — Bien mis en évidence par Milian, ces faits comprendraient « à peu près le tiers des ulcères dits variqueux » dont ils ont l'aspect, sauf peut-être le bord scléro-dermique. Milian, les a soupçonnés grâce aux coïncidences cliniques, à la réaction générale tuberculinique sans pourtant réaction locale, il les a démontrés par l'inoculation au cobaye. Au cas encore unique de cet auteur, j'ajoute un cas nouveau d'inoculation positive (cas 68) et un cas de transition, où la présence d'un follicule tuberculeux, caché profondément dans le fond scléreux d'un très vaste ulcère, venait en affirmer la nature bacillaire (cas 69). La démonstration est donc complète.

8° Cicatrices et sclérodermie tuberculeuse. — Milian pour les affirmer s'est appuyé sur l'aspect si spécial des ulcères variqueux dont il démontrait la nature bacillaire par l'inoculation, et sur la cicatrice sclérodermique d'ulcération manifestement tuberculeuse. Le cas de Brocq, Pautrier et Fage : tuberculose profonde scléreuse avec follicules typiques ayant simulé au début la sclérodermie en plaque peut servir de fait de passage. Dans « ces cicatrices éburnées qui ont tous les caractères de la sclérodermie la plus typique, dans ces plaques cliniquement guéries on trouve encore, dit Milian, comme dans la plupart des cicatrices tuberculeuses d'ailleurs, des lésions en activité ». En faveur de la sclérodermie tuberculeuse non-folliculaire, il n'y a encore que les preuves cliniques et les faits de passage anatomiques et cliniques.

9° Érythèmes indurés aigus ou érythèmes nouveaux bacillaires. — Suspectés il y a longtemps par Landouzy grâce à la clinique, ces érythèmes nouveaux tuberculeux ont été admis par Uffelmann, Ohme, Kuhn, Schlesinger et Abel Hoffmann, Poncet et Pons, qui n'ont apporté que des preuves de coïncidence clinique. Hildebrandt a apporté des éléments de probabilité, en démontrant par l'inoculation du sang au cobaye une décharge bacillémique au moment de l'éruption. Landouzy ajoute des preuves nouvelles par les méthodes tuberculiniques : j'en ai donné une preuve de certitude : réactivation d'éléments anciens et apparition d'éléments nouveaux à la convalescence d'un érythème nouveau, à la suite d'injection sous-cutanée de tuberculine (cas 70). La démonstration est donc presque complète.

10° Érythèmes indurés chroniques. — Les uns sont identiques à l'érythème induré de Bazin non-folliculaire, dont nous avons donné la preuve par l'inoculation. Les autres assez rares sont de grandeur variable, dissiminés sur tout le corps, ils ont comme preuves nos reproductions expérimentales. D'autres plus fréquents sont des nodosités étalées, violacées, siégeant surtout aux mains et que l'on catalogue tantôt lupus pernio, tantôt angiodermites, ils avaient comme preuves les coïncidences cliniques et les faits de transition anatomiques cliniques. Mes deux cas (72 et 73) ajoutent, le premier, la preuve d'une réaction locale à la tuberculine sous-cutanée, la deuxième la preuve de la réaction locale à la cutiréaction locale. La démonstration est donc complète.

11° Érythèmes aigus, lupus érythémateux aigus. — Faits excep-

tionnels et disparates, les érythèmes aigus généralisés sont démontrés par le parallélisme d'évolution des accidents cutanés et viscéraux de tuberculose aiguë. Les érythèmes aigus localisés, qui à la face prennent le nom d'« erysipelas persistans faciei », ont pour preuves les coexistences cliniques, les faits de transition des lupus chroniques vers ces formes aiguës, l'activation des lupus chroniques et leur transformation en lupus aigu sous l'influence de la tuberculine sous-cutanée. Mon cas 74 a eu la preuve d'une réaction générale et locale à la tuberculine, réaction locale suivie d'une notable régression. La démonstration est donc presque complète.

12° Purpuras bacillaires. — Très fréquent au cours de la tuberculose, le purpura peut être le premier signe d'une tuberculose envahissante : Landouzy, Mollière, Schmitz, Hébra, Vergniaud et Moussous, in thèse de Buisine, Rendu, Robert, Raffin, Bensaude et Rivet, Carnot, Bensaude et Harvier, Mosny et Harvier. Ce dernier cas a été démontré d'origine bacillaire par la réapparition des accidents deux fois de suite, consécutivement à des injections de tuberculine sous la peau. La démonstration est donc presque complète.

13° Lupus érythémateux chroniques. — De toutes les tuberculides, ce furent les plus contestées : Besnier « revendique sans restriction leur origine bacillaire » en s'appuyant sur les preuves cliniques : antécédents héréditaires et personnels de tuberculose, descendance atteinte ; coexistence de tuberculoses extra-cutanées plus fréquentes que dans le lupus willanique ; mort jeune et par tuberculose pulmonaire ; coexistence d'autres tuberculides cutanées ; développement d'un lupus érythémateux autour d'une fistule cicatrisée de suppuration tuberculeuse (Darier) ; formes de transition anatomo-cliniques entre le lupus willanique et le lupus érythémateux : lupus érythémato-tuberculeux de Besnier et lupus érythémateux avec cellules géantes d'Audry ; transformation sur place du lupus érythémateux en lupus vulgaire (Weindenhammer, Jackson) ; développement d'adénites tuberculeuses régionales notées par les adversaires mêmes de Besnier (Jadassohn) ; formes de transitions cliniques et histologiques vers des tuberculides moins contestées, angiodermites, érythèmes indurés... A ce faisceau de preuves de grande probabilité Landouzy ajoute des réactions locales à la tuberculine. Malgré tous ces faits la nature bacillaire du lupus érythémateux admise en France est vivement contestée à l'étranger. Avec M. de Beurmann j'ai donné la preuve d'un lupus érythémato-squameux développé autour d'une cutiréaction particulièrement intense. J'apporte encore deux preuves de certitude : d'abord deux cas d'inoculations positives au cobaye de lupus érythémateux fixes, vérifiés histologiquement (1) ; puis avec Laroche la reproduction expérimentale sur la peau du cobaye par simples frottis épidermiques, de placards érythémato-squameux avec tendance atrophique, c'est à-dire la reproduction de quelques-unes des lésions du lupus érythémateux. Grâce à ces preuves personnelles : inoculations, ébauche de reproduction expérimentale, je peux soutenir que la démonstration de la nature tuberculeuse des lupus érythémateux fixes est complète.

1. Cas 75, service du D^r de Beurmann, et cas 76, service du D^r Widal.

14° Angiodermites disséminées, engelures et acroasphyxie, anglokératome de Mibelli ou Nævus a Pernione de Bazin. — Ce syndrome clinique n'a encore comme preuves de son origine bacillaire que les statistiques cliniques (Darier) (1) et quelques faits de transition anatomiques (Milian et Leredde). Quoique non douteux, son origine bacillaire ne s'appuie que sur des probabilités.

15° Érythèmes squameux-vésiculeux, eczémascrofulosorum. — Les preuves en sont nombreuses; faits de transition anatomiques et cliniques vers le lichen scrofulosorum qui est une tuberculose folliculaire démontrée (Darier, Milian); presque constance de la tuberculose chez ces malades (Malcolm-Morris, Unna); réaction générale et locale à la tuberculine sous-cutanée avec extension de l'éruption puis régression (trois cas personnels 79,80,81), reproduction expérimentale (Gougerot et Laroche); la démonstration est donc complète.

16° Pityriasis rubrapilaire. — Milian en a suspecté la nature bacillaire grâce à la fréquence des coïncidences cliniques et aux formes de passage vers le lichen scrofulosorum; il l'a démontrée par la réaction locale et générale à la tuberculine sous-cutanée. Avec M. de Beurmann j'ai ajouté un cas, démontré d'abord par la réaction générale et locale à la tuberculine sous-cutanée, puis par la cutiréaction locale avec réaction générale (2). Malgré l'absence d'inoculations positives et de constatation directe de bacilles, la démonstration est presque complète.

17° Éléphantiasis bacillaire. — Deux localisations de cette variété de sclérose bacillaire sont connues: l'une à la vulve, l'autre aux membres.

L'éléphantiasis vulvaire a été rencontré par Pœverlein, Petit et Bender, Bender, les lésions éléphantiasiques sont presque totalement non-folliculaires, bien que par exception on découvre un follicule qui fait preuve. J'ajoute un cas (n° 98) où ces lésions étaient dépourvues de tout follicule et dont la nature bacillaire a été prouvée par l'inoculation.

L'éléphantiasis tuberculeux des membres beaucoup plus fréquent est indiqué sur des arguments cliniques par Vidal. Dans un cas (n° 99), éléphantiasis du bras gauche, je n'ai eu que la preuve clinique; dans un cas (n° 100) j'ai eu la preuve d'une réaction générale et locale à la tuberculine sous-cutanée.

La démonstration de l'éléphantiasis tuberculeux est donc complète.

18° Néoplasie lymphoïde. Lymphadénome bacillaire. — Un cas, démontré par la présence du bacille dans les lésions, en donne la preuve complète. Ce lymphadénome qui débuta par la lèvre inférieure avait les caractères de la « malignité »: extension à toute la face et à la cavité buccale, métastases aux membres inférieurs (cas 103). La démonstration est donc complète.

19° Néoplasie lympho-sarcomateuse. Lympho-sarcoïde. — Ce type,

1. Cas 77 et 78, service du D^r de Beurmann.

2. Cas 82.

que j'ai individualisé en 1906, n'est encore connu que par deux observations personnelles; la réaction est analogue à certains mycosis fungoïdes et lymphosarcomes atypiques; leur nature bacillaire est rendue probable dans la première par la constatation d'un follicule tuberculeux typique au milieu du tissu néoplasique, elle est démontrée dans la seconde par l'inoculation positive au cobaye. La démonstration est donc complète.

20° Néoplasies conjonctives. Sarcomes bacillaires. — J'ai observé dans le service du Dr Widal un nodule de sarcome à cellules fusiformes des plus caractéristiques, dont l'origine bacillaire a été démontrée par la présence de follicules tuberculeux au bord de la lésion et par l'inoculation positive au cobaye. La démonstration est donc complète.

21° Néoplasies fibroconjonctives. Fibromes bacillaires hypodermiques. — J'ai pu suivre, dans le service du professeur Landouzy, un cas de fibrome bacillaire dont l'observation a été publiée par Landouzy et Lœderich, la nature bacillaire de ce fibrome a été démontrée par la constatation directe de bacilles à l'intérieur du tissu fibreux. La démonstration est donc complète.

22° Fibromes bacillaires dermiques. Chéloïdes bacillaires. — Les preuves de l'origine bacillaire d'un grand nombre de chéloïdes sont nombreuses: coïncidences cliniques et développement sur les cicatrices tuberculeuses, preuves qui suffirent à Landouzy pour découvrir leur origine réelle; développement sur des cicatrices opératoires d'adénites tuberculeuses (Gougerot et Lamy); faits de passage entre la chéloïde et les tuberculoses scléreuses. Dans un cas personnel de lupus à bord chéloïdien j'ai pu suivre l'histogénèse de la sclérose chéloïdienne et surprendre la formation de tissu chéloïdien autour des follicules tuberculeux. Les preuves de certitude n'ont été données qu'exceptionnellement: James Nevins Hyde est le seul à avoir constaté « des bacilles tuberculeux dans les cellules conjonctives des plus petites tumeurs »; le même auteur et M. Darier dans un cas ont tuberculisé le cobaye. Deux fois j'ai obtenu l'ébauche de reproduction expérimentale et une fois avec Laroche j'ai reproduit sur le cobaye la chéloïde dans tous ses détails. La démonstration est donc complète.

23° Lipomes sous-cutanés bacillaires. — Signalée par M. Delbet, cette hypothèse a été développée par Poncet et Leriche qui ne s'appuient que sur les coïncidences cliniques et sur les faits de passage anatomiques: adiposes pérituberculeuses. La démonstration est donc incomplète et seulement clinique.

24° Ostéomes bacillaires. Exostoses multiples. — Appuyées sur des preuves cliniques par Poncet et Mailland, ces néoformations n'ont reçu la preuve bactériologique que dans des cas à évolution aiguë (Legendre et Philibert).

25° Tumeurs à myéloplaxes. — Hypothèse de M. Delbet, qui s'appuie sur les coïncidences cliniques et que semblent confirmer les faits de

passage observés par nous entre les follicules tuberculeux à cellules géantes nombreuses et ces tumeurs bénignes.

26° Néof ormation épithéliale. Leucoplasie surtuberculeuse. — Décrite par Danlos et Pathaut sur la muqueuse vulvaire, par Audry sur la langue et aux lèvres, la néof ormation leucoplasique reposait dans ces cas sur un infiltrat tuberculeux histologiquement typique avec follicules tuberculeux caractéristiques. Dans un cas personnel (n° 106) la lésion, néof ormation épithéliale et infiltrat dermique vulvaire, était entièrement non-folliculaire, sa nature bacillaire fut prouvée par l'inoculation positive. La démonstration est donc complète.

27° Néoplasie épithéliomateuse. Epithéliomatose surtuberculeuse. — Le développement de l'épithélioma sur les lupus de la face a été signalé depuis de longues années (Besnier), la transformation d'une tuberculose verruqueuse des doigts en épithélioma a été suivie par Audry. La coexistence de tuberculose pharyngo-laryngée et d'épithélioma a été plusieurs fois citée (Cornil, Ménétrier). Dans tous ces cas l'origine bacillaire des lésions est donnée par la structure histologique typique folliculaire des infiltrats sous-jacents. Parfois la lésion est entièrement non-folliculaire : j'ai pu deux fois étudier l'épithélioma sur bacilliose non-folliculaire. Le premier était un petit papillome développé sur un lupus érythémateux de la face du type acné congestive ; enlevé deux fois il récidiva ; simple papillome d'abord il était devenu épithélioma. Le deuxième était un épithélioma du bucco-pharynx, l'infiltrat dermique lymphoïde sous-jacent fut démontré bacillaire par la constatation des bacilles et par l'inoculation. La démonstration est donc complète.

28° Atrophies cutanées bacillaires. — Signalées la première fois par M. Thibierge en 1891 sous le nom d'atrophie érythémateuse en plaques à progression excentrique, ces lésions ont fait l'objet de nombreux travaux : Jadassohn, Nielsen, Heuss, Du Castel, Brocq. Ces faits sont reliés au lupus érythémateux à centre atrophique et aux angiodermites, par d'insensibles transitions. Avec M. de Beurmann, j'ai repris l'étude de cette question à propos d'une variété nouvelle « dermite faciale atropho-hypertrophique en aires à progression excentrique (1905) », ce cas fut suivi de l'étude de M. Thibierge et de la belle observation de Nicolas et Favre. En faveur de la nature bacillaire de ces lésions, il n'y a encore que les coïncidences cliniques et les arguments des transitions anatomo-cliniques. Quoique non douteuse, la démonstration reste donc incomplète.

29° Atrophie dermo-hypodermique, sclérose atrophique (kraurosis vulvæ tuberculeux). — J'ai porté cette suspicion, encore non démontrée bactériologiquement, à propos d'un cas de kraurosis vulvaire compliqué de leucoplasie, chez une femme de 71 ans atteinte de lupus facial, je m'appuyais sur les coïncidences cliniques, sur les faits de transitions anatomiques de sclérose atrophique (cas de Chiarabba).

Cette longue liste de faits prouve la diversité et la multiplicité des bacilloses non-folliculaires épidermiques, dermiques, hypodermiques :

Congestion simple dans quelques exanthèmes bacillaires et lupus érythémateux fugaces et mobiles, aigus ou chroniques.

Congestion allant jusqu'à la rupture des capillaires dans les purpuras.

Congestion et infiltration cellulaire discrète dans beaucoup de lupus érythémateux.

Congestion, infiltration cellulaire diffuse, œdème et polynucléose, ébauchant une réaction phlegmasique, avec épidermite aiguë, dans quelques lupus érythémateux aigus, et dans l'une de leurs variétés : l'erysipelas persistans faciei, dans les poussées aiguës des érythèmes chroniques ; épidermite aiguë, hyperakantose et hyperkératose, parakératose œdémateuse, exosérose et exocytose, vésiculation et dégénérescence, nécrose.

Congestion, infiltrat lymphoïde diffus avec nécrose de l'épiderme et ulcération dans les ulcérations aiguës et les lymphadénomes.

Congestion et infiltration cellulaire lymphoïde ou lympho-conjonctive, diffuse dans les lupus érythémateux chroniques, nodulaire dans les érythèmes indurés de Bazin, les angiodermes, les lupus pernio disséminés. Cette réaction dermo-hypodermique s'accompagne souvent de lésions épidermiques intenses : tantôt hyperkératose poncturée avec atrophie de la couche malpighienne ; tantôt « parakératose grasse » dans les variétés dites séborrhéiques ou acné congestive. L'atrophie cicatricielle sans ulcération se surajoute souvent à ce processus.

Congestion, infiltration, sclérose atrophique avec rétractions fibreuses dans le pityriasis rubra grave de Hébra.

Épidermite vésiculeuse avec exosérose, spongieuse, vésiculation, exocytose, hyperakantose et hyperkératose, parakératose, dans l'eczéma scrofulosorum où la réaction dermique est au minimum : congestion et légère infiltration de cellules.

Épidermite avec dissociation et dégénérescence de la germinative si spéciale au parapsoriasis.

Épidermite à cônes du pityriasis rubra pilaris.

Infiltration nodulaire, papulation et vésiculation épidermique dans le lichen scrofulosorum atypique.

Infiltration nodulaire, papulation, nécrose dermique et vésiculation, incrustation, puis nécrose épidermique, d'où résulte l'ulcération dans les papulo-nécrotiques, les papulo-suppuratives.

Érythème, infiltration et phlycténisation épidermique dans les tuberculides pemphigoides.

Infiltrat discret, sclérose intense, et ulcération, dans les ulcères de jambes ou ulcérations chroniques non-folliculaires avec rebord sclérodermique ou éléphantiasique, laissant des cicatrices atrophiques ou scléro-dermiques.

On a donc toute la série des processus inflammatoires aigus et chroniques.

On a toute la série des réactions lympho-conjonctives : les infiltrats lymphadéniques du lymphadénome, lympho-sarcomateux ou mycosiforme de la lymphosarcoïde, sarcomateux des sarcomes fuso-cellulaires, les masses fibreuses des chéloïdes (fibromes dermiques) et des fibromes sous-cutanés, les fibro-lipomatoses et lipomes, les proliférations osseuses des exostoses, les angiomes de l'angio-kératome de Mibelli et peut-être les réactions à myéloplaxes de certains sarcomes, réactions identiques histologiquement à celles des tumeurs conjonctives et leurs dérivés. Il faut ajouter encore d'autres variétés de scléroses : sclérose envahissante hypertrophique des kéloïdes, sclérose éléphantiasique, sclérodermie, sclérose atrophique du pytiriasis rubra grave de Hébra et du kraurosis.

On peut surprendre toute la série des proliférations épithéliales : hypertrophie des angio-kératomes de Mibelli, hyperkératose aboutissant au papillome sur le lupus de la face et les tuberculoses verruqueuses des extrémités, sur la leucoplasie des muqueuses ; papillome pouvant devenir épithélioma.

A ces réactions hypertrophiques s'opposent les atrophies : atrophie simple dermo-épidermique des cicatrices lupiques, atrophie d'emblée de la variété de Beurmann-Gougerot, atrophie scléreuse du kraurosis.

Telle est la longue liste des bacilloles non-folliculaires cutanéomuqueuses, leur existence a été assez longtemps discutée et leur nature méconnue, pour qu'il ne soit pas inutile d'insister sur leur démonstration.

DÉMONSTRATION DES BACILLOSES CUTANÉES NON-FOLLICULAIRES. — Les méthodes qui ont servi à la démonstration des tuberculoses cutanées atypiques sont multiples :

Les méthodes cliniques furent les premières employées :

Statistiques cliniques : Ambiance tuberculeuse ; association de tuberculoses profondes et viscérales ; suspicion de la tuberculose par les antécédents personnels, les antécédents héréditaires, les antécédents collatéraux, la contagion familiale et maritale, la descendance.

Développement de tuberculose viscérale ultérieure chez des malades paraissant indemnes. Mort par tuberculose viscérale. Association de tuberculoses cutanées typique et atypique sur le même sujet. Développement de la tuberculide autour d'une tuberculose reconnue. Présence d'adénites tuberculeuses dans le territoire cutané lésé. Transformation *in situ* d'une tuberculide en une tuberculose moins atypique ou en une tuberculose typique. Méthodes des intermédiaires cliniques : les faits de passage et les transitions insensibles ; les associations et transformations. Ce dernier argument est l'un des meilleurs que l'on ait invoqué.

Puis on s'est attaché à la démonstration par les intermédiaires

anatomiques (Darier): faits de passage entre les tuberculoses typiques et atypiques. Transformation anatomique *in situ* d'une tuberculose histologiquement atypique ou une tuberculose histologiquement typique. On a refait la statistique anatomique des tuberculoses internes; et j'ai insisté sur la non-valeur des autopsies négatives à propos d'observations de lupus primitifs.

Les méthodes bactériologiques sont les dernières venues: constatation directe du bacille. Inoculation positive du cobaye; auto-inoculation (preuve négative). Tuberculines: injection sous-cutanée, cutiréaction, cutiréaction locale, ophtalmoréaction. Séro-diagnostic. Reproduction expérimentale.

Ces méthodes ont une valeur inégale:

La preuve la meilleure, celle que l'on ne saurait contester est la constatation directe du bacille dans la lésion et pourtant certains objectent qu'il s'agit d'embolie tardive du bacille dans les lésions.

Une preuve aussi bonne est l'inoculation positive au cobaye, et cependant quelques auteurs les sachant exceptionnelles se demandent s'il n'y a pas tuberculose accidentelle spontanée du cobaye.

Les méthodes tuberculiques: injections sous-cutanées, ophtalmoréactions, cutiréaction « locale » semblent à plusieurs auteurs supérieures aux méthodes cliniques. Le tuberculino-diagnostic apporte en effet une preuve de presque certitude, lorsque la réaction locale est nette. Les autres méthodes (séro-diagnostic, etc...) ne sont que des arguments ajoutés aux autres preuves; à eux seuls, ils sont insuffisants.

Une statistique clinique à condition de porter sur un grand nombre de cas a une valeur incontestable. On doit exiger 80 à 85 0/0 de tuberculose interne cliniquement appréciable; une proportion de 90 à 95 donne presque la certitude. L'adénopathie tuberculeuse dans le territoire cutané est un signe de presque certitude. Les associations cliniques de tuberculoses cutanées typiques et atypiques ont une valeur de probabilité, qui devient presque de la certitude, lorsque les lésions atypiques se développent autour d'une tuberculose typique cutanée ou ganglionnaire. La transformation *in situ* d'une tuberculide en une tuberculide histologiquement typique ou en une tuberculose typique compte parmi les preuves les moins sujettes à l'erreur.

On pourrait donc classer ainsi la valeur des méthodes: constatation directe du bacille, inoculation, réaction locale à la tuberculine, preuves cliniques, méthode des faits de passage. Une seule est absolue: la première, mais elle est exceptionnelle et il est difficile de donner des chiffres exacts pour chaque groupe de faits, car les auteurs ne précisent pas toujours, si la lésion était folliculaire ou non. J'apporte cette preuve du bacille: dans un cas d'ulcération aiguë, dans un cas de lymphadénome de la lèvre et de la jambe, un épithélioma du voile du

palais, un fibrome. Dans les lésions nodulaires expérimentales histologiquement atypiques, j'ai pu, quoique rarement, trouver le bacille.

Les causes d'erreur sont presque nulles avec l'inoculation : et les preuves d'inoculation commencent à être nombreuses (1) : Darier, James Nevins Hyde les ont données pour les chéloïdes, Milian pour un ulcère de jambe ; j'apporte cette preuve pour l'érythème induré de Bazin non-folliculaire, les papulo-nécrotiques non-folliculaires, l'ulcère de jambe, lupus érythémateux fixe, éléphantiasis vulvaire, lymphosarcoïde, sarcome fuso-cellulaire, leucoplasie vulvaire. — J'ai eu la preuve de la réactivation par la tuberculine pour un érythème noueux aigu — la preuve de la réaction locale à la tuberculine pour un lupus érythémateux aigu de la face, l'angiodermite disséminée, l'eczéma scrofulosorum, le pityriasis rubrapilaire, l'éléphantiasis des membres.

Les causes d'erreur augmentent avec les méthodes suivantes ; elles sont assez nombreuses avec la méthode des faits de passage, pour réclamer une longue discussion.

Malheureusement, les preuves les meilleures sont celles qui nous sont le plus rarement données : les adénopathies ne sont pas fréquentes, les constatations de bacilles se comptent encore, les inoculations sont les moins rares de ces preuves presque absolues et l'on peut dire que l'inoculation est la méthode la plus pratique. Les preuves que nous avons constamment à notre disposition, celle des transitions et des intermédiaires cliniques et anatomiques, sont les moins sûres et les plus délicates ; c'est pourtant l'unité du groupe des tuberculoses cutanées typiques et atypiques qui seule affirme quelques unes des tuberculides.

Il n'y a pas un minimum de preuves exigible, nécessaire et suffisant pour affirmer la tuberculose. Suivant la richesse de la démonstration, une tuberculide sera plus ou moins certaine ; voilà tout ce que l'on peut dire. La constatation du bacille l'affirmera sans contestation possible, et l'inoculation avec presque autant de force. La réaction locale à la tuberculine rendra la tuberculide presque certaine ; la clinique, si elle est la seule preuve, la rendra probable.

Si l'on se souvient, que la seule preuve absolue, la constatation directe du bacille est exceptionnelle, la démonstration d'une tuberculide, en dehors de cette preuve apparaîtra théoriquement sujette à l'erreur ; on peut même dire que la démonstration sera presque toujours incomplète. Il sera donc nécessaire d'associer toutes les méthodes, afin d'accumuler toutes les preuves. Les faits négatifs paratypiques les plus fréquents, mais quelques faits positifs, vérifiés par un cliniques : critique, suffiront à emporter la conviction s'ils se répètent. D'ailleurs, l'on ait

1. Les cas de MacLeod et Ormsby se rapportaient à une papulo-nécrotique histologiquement typique. Les cas de Thibierge et Ravaut, Philippon se rapportent à d'autres érythèmes indurés typiques histologiquement.

isolés n'ont qu'une valeur d'indication ; « si un résultat positif obtenu par un seul auteur peut toujours laisser subsister un doute dans l'esprit, lorsque le même résultat aura été obtenu de différents côtés par deux, trois, quatre observateurs offrant les garanties de compétence nécessaires, tout esprit impartial peut se déclarer convaincu (Pautier) ». Par conséquent, pour diminuer les causes d'erreur, il ne faut pas se contenter d'une méthode de démonstration, il est de nécessité absolue de les mettre toutes en œuvre dans chaque cas, et de multiplier les examens de cas différents. Malgré tout, la démonstration apparaîtra souvent incomplète et, si l'on ne connaissait pas le bilan des preuves des tuberculoses typiques folliculaires, on pourrait croire insuffisante et souvent bien précaire cette démonstration des tuberculides. Mais on se souviendra que dans les plus incontestées des tuberculoses typiques (le lupus vulgaire) et dans la tuberculide la mieux démontrée et histologiquement typique, (le lichen scrofulosorum), les preuves font souvent défaut : les bacilles sont exceptionnels, les inoculations sont souvent négatives, la structure histologique est parfois atypique. On ne réclamera donc pas des tuberculoses atypiques, une constance de preuves, qui n'existe même pas dans les tuberculoses typiques.

Quoi qu'il en soit, les constatations de bacilles dans les lésions, des cas plus nombreux d'inoculations positives au cobaye, ne laissent aucun doute sur l'existence des tuberculoses cutanées histologiquement atypiques. La reproduction expérimentale est une preuve nouvelle qu'avec Laroche nous sommes le premier à apporter, preuve irréfutable, car les lésions n'ont pas été obtenues une fois par hasard mais en série (1) : reproduction des papulo-nécrotiques et lichen scrofulosorum non-folliculaires, (95 fois en trois séries, nos dernières séries sont encore plus nombreuses), identiques de tous points aux lésions humaines ; reproduction de l'érythème induré correspondant exactement à l'érythème induré de Bazin non-folliculaire, des épidermites squamo-vésiculeuses comparables à l'eczéma scrofulosorum, enfin ébauche de reproduction de quelques unes des lésions du lupus érythémateux et du parapsoriasis.

Les preuves sont donc nombreuses, et j'ai eu soin en faisant la liste des faits, de faire ressortir si la démonstration était bactériologique, c'est-à-dire complète, ou seulement clinique et anatomique, c'est-à-dire probable.

De l'exposé de ces faits, il découle que la démonstration est maintenant complète pour la plupart des faits : elle est appuyée sur des constatations de bacilles, des inoculations et des réactions locales tuberculeuses. Il ne leur manque même plus la preuve de la reproduction

(1) H. Gougerot et G. Laroche. Reproduction expérimentale des tuberculides cutanées non-folliculaires. *Soc. de Biol.* 1907 ; *Archives de méd. exp.* sept. 1908.

expérimentale, j'ai été assez heureux pour la donner avec Laroche : reproduisant dans tous leurs détails le lichen scrofulosorum, l'érythème induré, les papulo-nécrotiques dans toutes leurs variétés, l'eczéma scrofulosorum, la chéloïde, ébauchant quelques-unes des lésions de certains lupus érythémateux et parapsoriasis. On voit que les bacillo-ses cutanées non-folliculaires sont, parmi les mieux démontrées, des tuberculoses atypiques histologiquement.

*
* *

III

PATHOGÉNIE.

La pathogénie de ces lésions non-folliculaires est encore des plus controversée et ce fut à propos des tuberculides cutanées, comme à propos des néphrites des tuberculeux, que la pathogénie des bacillo-ses non-folliculaires a été la plus étudiée.

La théorie *toxinique des toxi-tuberculides* fut la première en date. Émise et défendue par Hallopeau en 1896, cette théorie a eu la plus grande faveur. Bœck s'en est fait le fervent partisan. D'un foyer tuberculeux viscéral ou ganglionnaire diffuseraient des toxines solubles, qui à distance, en certains points cutanés, provoqueraient des lésions uniquement toxiques, soit directement, soit après avoir impressionné les centres nerveux (Bœck). Cette théorie satisfaisait l'esprit, car elle expliquait les résultats négatifs histologiques, et bactériologiques, l'absence de follicules tuberculeux, l'absence de bacilles tuberculeux, les résultats négatifs des inoculations. Hallopeau invoquait encore l'apparition de tuberculides, à la suite d'injection de tuberculine, il citait l'observation de Schwenninger et Bruzzi, qui, après une injection de tuberculine, virent apparaître des papules de lichen scrofulosorum. La base scientifique de cette théorie des toxi-tuberculides est la connaissance des toxines solubles émises par le bacille de Koch, que dès le début on a assimilées à la tuberculine de Koch.

Mais on a pu faire de nombreuses objections à la théorie toxinique :

La première objection a été que dans ces tuberculides on pouvait parfois mettre en évidence le bacille de Koch, soit par coloration directe des coupes, soit par inoculation. Il est vrai que la présence incertaine de ces rares bacilles n'est pas pour Hallopeau et pour Bœck, une objection à la théorie des toxi-tuberculides : des bacilles circulant dans le sang peuvent s'arrêter aux points cutanés déjà lésés par les toxines, d'autant qu'il existe déjà des troubles circulatoires : il n'y aurait donc rien d'étonnant à ce qu'une toxi-tuberculide se transforme, par prolifération et développement des bacilles aberrants embolisés tardivement, en une vraie bacillo-tuberculide (tuberculose cutanée) ; d'après eux

la tuberculide avec follicule tuberculeux et bacilles ne serait qu'une transformation secondaire, accessoire, d'une lésion toxique.

La deuxième objection, et la plus puissante aux yeux de tous, est que jamais on n'a pu reproduire ces lésions avec la tuberculine, ni chez l'homme, ni chez l'animal (Riehl, Neisser). De nombreux expérimentateurs s'y sont essayés et tous ont échoué, nous-même dans de nombreux essais n'avons pu y réussir. Les observations analogues à celle de Swenninger, qu'Hallopeau et Boeck citent en faveur de la théorie toxinienne doivent, être interprétées dans un sens tout différent : la tuberculine n'a pas créé la lésion ; la tuberculine n'a fait que mettre en évidence des foyers latents encore non visibles, car il est difficile d'admettre qu'il ait suffi de deux ou trois jours pour édifier des lésions aussi différenciées ; par contre, on sait que la tuberculine met en évidence des lésions naissantes encore latentes autour des foyers tuberculeux lupiques dans la zone d'envahissement, et fait renaître des nodules ignorées dans des cicatrices lupiques (Klingmuller et Scholtz). Les lésions de cutiréactions ressemblant à certaines tuberculides, au lichen scrofulosorum et papulo-nécrotiques (Gougerot), au purpura (Lemaire), au lupus érythémateux (De Beurmann et Gougerot), ne sont pas non plus des arguments en faveur de la théorie tuberculinique des toxi-tuberculides ; au contraire, ces lésions, étant produites par des doses fortes de tuberculine déposées localement, sont comparables à des bacillooses localisées, car seuls des bacilles arrêtés en un point peuvent apporter assez de tuberculine pour créer une lésion identique à ces cutiréactions.

Donc, la théorie des toxi-tuberculides, soutenue avec l'exclusivisme des premiers temps, nous semble trop absolue et inexacte. Les toxines diffusibles provoquent peut-être les érythèmes tuberculeux et le plus important de tous : le lupus érythémateux fugace mobile, car on connaît le pouvoir congestif de la tuberculine. Peut-être encore certains érythèmes squamo-vessiculeux eczématoïdes, sont-ils dus à l'élimination cutanée des produits toxiques du tuberculeux ? Mais pour expliquer les tuberculides nodulaires, la théorie de l'action locale des bacilles due à Darier et à Hauri semble nécessaire.

La **théorie bacillaire** est appuyée sur des preuves nombreuses. Les bacilles partis d'un foyer primitif, viscéral ou ganglionnaire, embolisent, et au point d'arrêt cutané déterminent la lésion dermatologique, les bacilles agissent par leur présence même, par leurs toxines adhérentes et j'ajoute par leurs toxines solubles qui diffusent autour d'eux, localement et non plus à distance. Cette théorie a pour elle des preuves convaincantes. Les constatations directes de bacilles dans les lésions, les inoculations positives affirment l'origine bacillaire locale de la presque unanimité des bacillooses cutanées non-folliculaires, les

faits sont maintenant nombreux et j'en ai apporté plusieurs exemples nouveaux, la reproduction expérimentale, que le premier j'ai obtenue avec Laroche des papulo-nécrotiques, érythème induré, eczéma scrofulosorum, etc., par simple frottis de bacilles sur l'épiderme épilé du cobaye, vient ajouter une preuve irréfutable.

Trois hypothèses, nullement incompatibles entre elles, cherchent à préciser cette théorie de l'action locale bacillaire.

La première suppose des races bacillaires spéciales atténuées. Appuyée sur les travaux d'Arloing et de Courmont, elle n'a pas encore pour elle de faits probants : nos expériences avec Laroche prouvent que, sur la peau du cobaye sain, les races atténuées sont insuffisantes à créer des tuberculides, mais que sur les cobayes tuberculeux des races atténuées les reproduisent par exception ; nos expériences ne contredisent donc pas ces hypothèses des races spéciales atténuées, mais elles en laissent supposer la rareté.

La deuxième hypothèse admet que les lésions sont dues à des bacilles ordinaires, virulents, mais en très petit nombre. C'est cette théorie qui réunit le plus de preuves expérimentales : en effet, les tuberculoses du cobaye, provoquées par l'inoculation de ces lésions non-folliculaires, sont souvent des tuberculoses généralisées, à bacilles virulents ; dans nos reproductions expérimentales on obtient d'autant plus facilement des lésions que l'on emploie des bacilles plus virulents ; avec L. de Nocard, race très virulente, la proportion des résultats positifs sur le cobaye tuberculinisé ou tuberculisé atteint 80, 90 et 100 0,0, avec des bacilles atténués on atteint à peine 10 et 20 0,0 et les résultats sont le plus souvent négatifs ; sur le cobaye sain, la différence est encore plus accentuée.

La troisième hypothèse avance que les bacilles qui provoquent les tuberculides non-folliculaires sont des bacilles morts ou presque morts. Du foyer tuberculeux primitif, essaieraient des bacilles déjà morts ou encore vivants, mais peu vivaces, qui arrivés, à la peau, y succombent rapidement dans leur lutte contre la réaction phagocytaire et bactéricide des tissus envahis. Ce sont ces bacilles qui suivant leur degré de virulence antérieure provoqueraient, au point d'arrêt, des lésions allant depuis le follicule type complet jusqu'à la simple infiltration périvasculaire. Sa base scientifique est les travaux de Straus, et Gamaleia, Grancher et Ledoux-Lebard, et surtout d'Auclair qui ont prouvé, que des bacilles tués ou les poisons adhérents qui en sont retirés, provoquent non seulement des follicules typiques, mais encore des réactions non-folliculaires identiques à celles déterminées par des bacilles vivants. Cette théorie due à Haury est actuellement la plus acceptée : Darier, Jadasshon s'y sont ralliés dès 1900 au Congrès de Paris. Les tuberculoses cutanées atypiques seraient d'abord bacillaires pendant un temps plus ou moins court, puis inhabitées dans la

suite (Darier) d'où l'inconstance de la virulence de ces lésions, et l'on peut supposer que « les bacilles seront d'autant plus fréquemment découverts qu'on les recherchera dans des lésions plus récentes (Darier). Cette hypothèse des bacilles morts, appuyée sur l'observation des tuberculides humaines est partiellement confirmée par nos expériences de reproduction des tuberculides sur le cobaye, il nous a été impossible d'obtenir des tuberculides sur le cobaye sain, avec des bacilles presque morts, avec des bacilles morts ou avec de la tuberculine concentrée, mais il nous a été donné de reproduire quelquefois des tuberculides papulo-nécrotiques, des nodules indurés et des érythèmes squameux avec des bacilles vieillis ou morts sur le cobaye tuberculeux, la tuberculisation antérieure de l'animal est nécessaire à la réussite de l'expérience. Mais ces lésions expérimentales sont de très courte durée. Il semble donc que chez l'homme cette hypothèse ne puisse s'appliquer qu'à des lésions transitoires.

L'observation clinique et surtout l'expérimentation viennent confirmer chacune de ces trois hypothèses, mais elles leur accordent une valeur inégale, l'expérimentation prouve en effet qu'avec des races spéciales de bacilles atténués la reproduction expérimentale est exceptionnelle, qu'avec des bacilles vieillis ou morts provenant des races habituelles virulentes elle n'est pas rare, qu'avec des bacilles virulents et vivants elle est presque constante. Sur l'animal sain, seuls les bacilles virulents déterminent des lésions.

EN RÉSUMÉ: L'expérimentation n'apporte pas seulement des preuves de la nature bacillaire des tuberculides, elle permet encore d'en éclairer la pathogénie (1). Sauf peut-être quelques érythèmes, toutes les tuberculides sont dues au bacille de Koch présent dans la lésion et agissant à la fois par ses toxines adhérentes et par ses toxines solubles diffusant localement autour de lui.

Le bacille arrive à la peau par deux voies principales : voie vasculaire, inoculation épidermique.

Les théories classiques ne citent que la voie de dissémination vasculaire sanguine, que tant de faits ont démontrée et qui reste incontestée: un foyer viscéral dissémine au loin les bacilles. La peau peut être encore inoculée de la profondeur, vers la superficie, par un foyer profond, soit que les bacilles arrivent au derme par les vaisseaux lymphatiques, soit qu'ils soient inoculés directement par envahissement ou propagation de la lésion au derme; telles sont les tuberculides développées autour d'une fistule ou d'une tuberculose cutanée.

Mais à côté de ces faits qui ne font aucun doute, l'expérimentation montre le rôle possible de l'inoculation exogène épidermique chez

(1) H. GOUGEROT ET G. LAROCHE. Pathogénie des tuberculides cutanées éclairée par l'expérimentation. Archives de méd. Exp. 1909.

l'homme : un tuberculeux pulmonaire inoculerait son épiderme avec les bacilles de ses crachats, comme parfois il s'inocule au revers de la main une tuberculose verruqueuse en s'essuyant la bouche souillée de crachats bacillifères (auto-inoculation). Un tuberculeux, porteur de lésions viscérales fermées, aurait son épiderme inoculé par des bacilles apportés d'une autre source (hétéro-inoculation et supertuberculisation). Un individu, indemne de tuberculose, pourrait être contaminé par cette voie épidermique. La multiplicité des lésions avec des inoculations épidermiques ne doit pas étonner, les lésions sont partout disséminées parce que le bacille a été véhiculé partout et que les inoculations ont été répétées.

Les bacilles virulents agissent le mieux, les bacilles, autrefois virulents puis atténués dans l'organisme, ont aussi une action certaine, les bacilles spéciaux ou spécialisés, les bacilles presque morts et morts, ne semblent déterminer qu'exceptionnellement des tuberculides.

La structure folliculaire ou non-folliculaire des tuberculides cutanées est réglée, avant tout et surtout, par le mode de dissémination du bacille : les lésions non-folliculaires sont dues (ainsi que je l'ai montré avec Léon Bernard) à des bacilles isolés et rares.

Le rôle du terrain n'est pas à négliger et l'importance de l'imprégnation toxinique de l'organisme est mise en évidence par l'expérimentation : les cobages tuberculinisés, puis inoculés de bacilles, donnent les plus forts pourcentages, et sur les individus tuberculinisés et imprégnés seuls, peuvent agir les bacilles atténués.

On peut dire en résumant : sur l'homme sain, des bacilles virulents inoculés par l'épiderme peuvent produire des bacilles non-folliculaires. Sur l'homme tuberculeux, les bacilles qui provoquent les tuberculides cutanées arrivent à la peau, tantôt par l'extérieur (inoculation exogène épidermique, supertuberculisation ou hétéro-inoculation, auto-inoculation), tantôt par l'intérieur (inoculation endogène par dissémination vasculaire sanguine, auto-inoculation), ces bacilles sont exceptionnellement des bacilles spéciaux atténués, moins rarement des bacilles ordinaires atténués ou presque morts, le plus souvent des bacilles ordinaires virulents, mais en très petit nombre et disséminés à l'état d'unité isolée.

*
* *

CONCLUSIONS. — De l'ensemble de ces faits, que démontrent des preuves nombreuses, on doit conclure que le bacille de Koch reproduit à l'épiderme, au derme, à l'hypoderme, toutes ou presque toutes les réactions élémentaires connues épithéliales et conjonctives.

Réactions épithéliales. — Hypertrophie simple, hyperakantose, hyperkératoses avec ou sans atrophie de la couche malpighienne, parakéra-

tosés, dyskératose, papillome, épithéliomatose ; exsudation séreuse ou exosérose tantôt intracellulaire (œdème cellulaire et altération cavi-taire), tantôt intercellulaire (spongieuse), vésiculation, exocytose ou infiltration cellulaire diapédétique le plus souvent mononucléaire, quelquefois polynucléaire, parfois hématique ; dégénérescence aci-dophile, et akantolyse, épithélioïdisation, ou nécrose homogène acido-phile, ulcération ; atrophie, dystrophie pigmentaire...

Réactions dermo-hypodermiques. — Congestions et hémorragies ; exosérose et polynucléose ; infiltration lymphoïde et réaction lympho-conjonctive par réaction des cellules indifférenciées, réaction et retour à l'état indifférencié des cellules différenciées (atrophie proliférative) ; dégénérescence érythrophile, acidophile, nécrose ; flexions des cel-lules lympho-conjonctives indifférenciées et transformation en macro-phages, clasmatoctes, plasmazellen, leucocytes granuleux, éosino-philes, basophiles et même neutrophiles ; régression avec retour à l'état différencié normal des cellules ou transformation en tissu pathologi-que : sclérose par élaboration de collagène et d'élastine ; atrophies.

C'est du mélange et des combinaisons à l'infini de ces réactions élé-mentaires, toutes non-folliculaires, que naissent les multiples variétés de bacilloles cutanées non-folliculaires, variétés si nombreuses, qu'il n'est pas exagéré de dire que la bacilliose est l'une des causes les plus fréquentes des affections cutanées.

Troisième exemple

SYSTÈME NERVEUX

BACILLOSES NON-FOLLICULAIRES DU SYSTÈME NERVEUX

Le bacille de Koch suscite dans les méninges, l'encéphale, la moelle et les nerfs des réactions non-folliculaires multiples. L'existence de ces tuberculoses atypiques est importante à souligner, car elle montre que les réactions bacillaires non-folliculaires s'observent dans tous les tissus de l'organisme et que le tissu nerveux, tissu si spécial par son origine et sa différenciation, ne fait pas exception à la loi commune (1).

Les faits sont nombreux quoique beaucoup soient encore discutés ; la liste des formes de bacillase non-folliculaire prouve leur fréquence et leur variété : méningite, encéphalite, myélite, radiculite, névrite, etc.

Les méningites bacillaires non-folliculaires aiguës, séreuses et congestives, hémorragiques, nécrosantes, etc... sont fréquentes. Rilliet et Barthez, Landouzy, Raymond en ont décrit les premiers cas, la preuve de la constatation du bacille a été maintes fois donnée (Debove et Jousset, Siredey et Tinel, Gougerot). La reproduction expérimentale en est facile (Renaud, Gougerot et Jean Troisier).

Les *méningo-encéphalites* et *encéphalites aiguës* et subaiguës ne sont qu'exceptionnellement citées en dehors des lésions mécaniques par oblitérations vasculaires. Beaucoup les nient ou les méconnaissent. Bombici a donné pour l'encéphalite hémorragique la preuve du bacille dans trois cas et notre cas de *méningo-encéphalite infiltrée et dégénérative* est le seul où la démonstration soit complète grâce à la constatation directe du bacille dans le tissu d'encéphalite. L'encéphalite hyperplastique subaiguë a été signalée par Hayem à l'autopsie de tuberculeux, mais la preuve bactériologique fait défaut. Les preuves bactériolo-

1. De même qu'au foie et à la peau le tissu épithélial (ici la névroglie, les cellules et fibres nerveuses) ne donnent presque exclusivement que des réactions non-folliculaires. Toutefois il n'y a pas que le tissu conjonctif périvasculaire qui puisse donner des réactions folliculaires. Il semble que les cellules épendymaires et les cellules névrogliales participent parfois aux formations tuberculeuses typiques. Notamment j'ai vu plusieurs fois les cellules épendymaires multipliées et dissociées former des amas ressemblant à des follicules épithélioïdes, une fois j'ai surpris le fusionnement des cellules multipliées du canal épendymaire qui simulait à s'y méprendre une cellule géante.

giques sont donc encore exceptionnelles et la reproduction expérimentale, malgré les efforts de Vanzetti Paroddi, Armand Delille, Renaud et les nôtres, a échoué jusqu'ici.

Les méningites et méningo-encéphalites chroniques, tout au moins dans l'une de leurs variétés, s'affirment, grâce aux travaux cliniques et anatomiques de Klippel, quoique la preuve du bacille ou de l'inoculation leur manque encore.

En faveur des *cérébroscéléroses* chroniques bacillaires non-folliculaires, Anglade n'a pu apporter que des statistiques cliniques.

Les myélites bacillaires sont des plus discutées :

Les méningo-myélites aiguës et subaiguës sont certaines, grâce à leur existence chez les tuberculeux avérés et aux formes de transition, mais un seul cas, celui d'Oddo et Olmer, a reçu la preuve de l'inoculation.

Les myélites dégénératives non-folliculaires sont démontrées grâce à leur fréquence chez les Pottiques et en raison des formes de transition histologique, surtout grâce au cas encore unique de Dana et Hunt où la preuve absolue de la constatation directe du bacille dans le foyer de myélomalacie a été donnée. Schmaus les a reproduites expérimentalement.

Les *myélites scléreuses* ne sont que probables, dans aucun cas on n'a pu deceler la présence du bacille ; seules les formes de transitions entre les myélites atypiques et les tuberculomes scléreux (Claude) permettent d'en prévoir la démonstration irréfutable.

L'existence de la myélite cavitaire ou *syringomyélie* bacillaire, des *scléroses médullaires systématisées* et des *scléroses en plaques* bacillaires irrégulières disséminées, affirmée cliniquement par Landouzy, n'ont encore que des preuves cliniques et quelques faits anatomiques de transition (Dupré).

Moins discutées sont les névrites bacillaires non folliculaires. La preuve clinique a été faite dès 1882 par Landouzy, notamment à propos de la sciatique et confirmée par Pitres et Vaillard, Joffroy; expérimentalement les névrites ont été reproduites avec des toxines solubles par Grancher et Ledoux-Lebard, Auclair, Carrière, mais aucune constatation de bacille, aucune inoculation positive n'ont encore été publiées (Rosenheim, Carrière, Auché, Dopter et Lafforgue, Quillot).

Enfin on commence, à la suite de Landouzy, à mettre en évidence le rôle de la bacillose dans les altérations chroniques plus ou moins définies du névraxe qui ont pour expressions cliniques les névroses et les psychoses.

Les bacilloses non-folliculaires du système nerveux apparaissent donc de plus en plus fréquentes et leur existence ne saurait faire aucun doute, mais il importe de faire le départ entre les faits démontrés et les faits non démontrés qui ne sont encore que probables.

HISTORIQUE

Longtemps ces bacilloses non-folliculaires furent ignorées ou méconnues, elle restent encore discutées et sont parmi les bacilloses non-folliculaires les moins connues. Les traités classiques n'en parlent pas — ce mémoire est le premier travail d'ensemble —; des observations isolées ne sont rapportées qu'à l'occasion d'autres faits et mêlées à des observations de tuberculoses typiques, on pourrait donc croire que leur connaissance est toute récente et que leur découverte a suivi les nombreux travaux qui depuis quelques années ont attiré l'attention sur les tuberculoses atypiques. Or en relisant les auteurs, on découvre que les méningites atypiques furent les premières connues des bacilloses non folliculaires. On est tout étonné de trouver dans Rilliet et Barthez, Landouzy, Raymond la très exacte description de plusieurs bacilloses non-folliculaires du système nerveux. Vers 1860 Rilliet et Barthez décrivaient des « méningites simples », « méningites sans tubercules chez les tuberculeux ». Landouzy y insistait à nouveau en 1885, il individualisait les névrites bacillaires à propos de la sciatique des tuberculeux, ce qu'allaient bientôt confirmer Pitres et Vaillard. Raymond en 1886 donnait une admirable description anatomique et histologique des méningites et méningo-myélites aiguës non-folliculaires infiltrées diffuses.

Depuis, des observations éparses sont venues confirmer ces premiers travaux, et individualiser des variétés nouvelles : Pitres et Vaillard, Aulclair, Carrière étudient les névrites, les reproduisent par tuberculinisation, mais ne peuvent mettre en évidence le bacille localement, ni par l'examen histobactériologique, ni par les inoculations. Les élèves du professeur Raymond, Claude, Philippe, Cestan, Oddo et Olmer, Alquier, Lhermitte; M. Dupré et ses élèves en France; Schmaus en Allemagne, Dana et Hunt en Angleterre, étudient les myélites des tuberculeux, question encore si discutée; Oddo et Olmer donnent par l'inoculation la preuve bactériologique de la méningo-myélite infiltrée; Dana et Hunt, par la constatation des bacilles dans le foyer myélite, ajoutent une preuve irréfutable de l'existence de myélites dégénératives; Claude apporte un beau cas de tuberculome scléreux de la moelle, qui sert de transition entre les tuberculoses scléreuses folliculaires et myélites scléreuses non-folliculaires. Plusieurs observations cliniques viennent appuyer la suspicion de bacilliose, que Landouzy a jetée sur certaines syringomyélites et scléroses médullaires. Bombici publie les premiers faits d'encéphalite et de méningo-encéphalite aiguë hémorragiques démontrés par la constatation directe du bacille. Klippel, confirmé par Anglade et Bour, prouve que certains syndromes de paralysie générale progressive relèvent d'une méningo-encéphalite chronique bacillaire.

Landouzy démontre la tuberculose à l'origine de mainte névrose : neurasthénie... Les aliénistes, avec Bernheim, reconnaissent la tuberculose à l'origine de mainte psychopathie. Des travaux récents, partis surtout de l'École Lyonnaise, accusent le bacille de Koch dans toute une série de syndromes nerveux : névroses, psychonévroses, psychoses, chorée, céphalée, scléroses en plaques, scléroses systématisées, tabes, méningo-encéphalite de l'enfance, etc... S'appuyant sur la clinique, Poncet affirme la bacillose dans beaucoup de syndromes méningés et encéphaliques curables, et les belles observations de Lépine viennent de lui donner raison.

Les faits sont donc nombreux, mais la plupart n'ont pour preuves que les coïncidences cliniques : les cas sont encore rares où la preuve bactériologique a été donnée : méningites aiguës de Debove et Jousset, de Siredey et Tinel, de Gougerot (12 cas) ; méningo-encéphalite et encéphalite aiguës hémorragiques de Bombici (3 cas) ; méningo-encéphalite aiguë, infiltrée, dégénérative et nécrosante de Gougerot ; méningo-myélite infiltrée diffuse de Oddo et Olmer (inoculation) ; myélite dégénérative de Dana et Hunt. L'expérimentation avec Renaud, Gougerot et Jean Troisier, n'a pu reproduire que des méningites aiguës avec ébauche de méningo-encéphalite dans un de nos cas. Vanzetti Parodi n'a obtenu que des infiltrats périvasculaires ; la preuve expérimentale manque donc pour les encéphalites bacillaires.

Il importe de réunir tous ces faits épars, en faisant la critique des preuves données pour chacun d'eux ; il faut sérier les réactions non-folliculaires de la bacillose au système nerveux (1) en y ajoutant nos observations personnelles et nos essais de reproduction expérimentale, observations et expériences qui ont fait ou feront l'objet de plusieurs mémoires dans l' *Encéphale* et la *Tribune médicale*, 1908-1909.

*
* *

TUBERCULOSES ATYPIQUES DE L'ENCÉPHALE

I. — MÉNINGITES AIGUES NON FOLLICULAIRES. — Elles revêtent des formes multiples ; toutes sont démontrées par la constatation directe du bacille dans les lésions méningées.

1° **Méningites infiltrées diffuses, séreuses et congestives.** — Signalées par Louis, Empis, ces méningites sont décrites par Rilliet et Barthez sous le nom de « méningite tuberculeuse sans tubercule », « méningite simple des tuberculeux » (1863) ; Jaccoud y ajoute l'« hydrocéphalie simple des tuberculeux ». Pour la plupart des auteurs, c'étaient là des réactions inflammatoires surajoutées à la tuberculose. Landouzy (1885) leur

1. Voir pour le développement de ces questions nos articles dans l' *Encéphale*, 1908-1909, et la *Tribune médicale*, 1909.

donne leur signification exacte de bacillose atypique, il les appelle encore « bacillose méningée sans tubercules ». Raymond les retrouve sous le nom de leptoméningite infiltrée diffuse (1886). Siredey et Tinel colorent dans ces méningites sans tubercules de nombreux bacilles. Debove et Jousset la dénomment bacillose à forme méningée et constatent dans les lésions non-folliculaires le bacille de Koch. Ces faits qui « causent toujours une certaine surprise » sont donc nombreux, je peux ajouter plusieurs cas personnels avec la preuve du bacille (1), et nul doute qu'ils seraient plus fréquemment signalés, si l'on faisait l'examen systématique des méninges chez tous les tuberculeux morts avec quelques signes nerveux.

Elles revêtent toutes les formes symptomatiques si variées des méningites tuberculeuses. Rien à l'autopsie, sauf la granulé des autres viscères, ne ferait soupçonner la bacillose ; les méninges sont seulement congestionnées et infiltrées, les vaisseaux se dessinent en larges trainées et les capillaires sont finement injectés, la pie-mère est plus ou moins louche et épaissie, les espaces sous-arachnoïdiens sont imbibés d'un exsudat si abondant qu'il donne à l'encéphale un aspect gélatiniforme. L'examen le plus minutieux ne révèle pas de granulations. Histologiquement le processus se résume en congestion intense allant parfois jusqu'à l'hémorragie microscopique, exsudation séro-fibrineuse et albumineuse, infiltration cellulaire discrète ou intense, diffuse ou ramassée en placards, sans nécrose ni follicules (2). Ces méningites sont donc atypiques macroscopiquement. Microscopiquement, rien ne les distingue des méningites séreuses et congestives des autres infections, et plusieurs fois j'ai douté de leur origine jusqu'à l'examen bactériologique qui démontrait le bacille de Koch dans les lésions.

2° Méningites hémorragiques aiguës non-folliculaires (Hémorragies méningées bacillaires). — Cette forme n'est qu'une variété de la méningite congestive ; la congestion est si intense qu'elle aboutit à l'hémorragie ; les petits vaisseaux, surtout les capillaires lésés par l'infiltration bacillaire, se rompent. Plus rarement, l'hémorragie méningée est la résultante d'une méningo-encéphalite hémorragique. Ces faits ne sont pas aussi rares que sembleraient l'indiquer les traités classiques et le petit nombre d'observations publiées : Valleix, Surmay, Joffroy et Lepiez, Hutinel et Chantemesse, Lortat-Jacob et Sabaréanu, Parmentier et Bouchez in Paupe ; encore tous ces faits ont-ils trait à des tuberculoses typiques folliculaires. Les deux observations que j'ai rapportées dans l'*Encéphale* semblent les premiers cas de bacillose non-folliculaires hémorragiques (1).

Leur symptomatologie est polymorphe, c'est celle des hémorragies méningées non-tuberculeuses, sauf quelques nuances que j'ai précisées : fièvre et état grave persistant ou augmentant, malgré que la ponction montre que le sang n'augmente pas. La ponction lombaire qui assure le diagnos-

1. Observations du service du Dr Widai et Brissaud. A titre d'exemple j'ai développé le cas n° 109 in *Encéphale*, 1908.

2. Description détaillée d'après nos observations in *Encéphale*, 1908, loco citato.

3. Observation 110, service du Dr Widai, 1906-1907. Observation 145, service du professeur Brissaud, 1908, en collaboration avec M. Sicard.

tic lésionnel, affirme parfois, par une lymphocytose abondante et durable, et surtout par la constatation des bacilles, le diagnostic causal. A l'autopsie, rien ne fait suspecter la bacillose, les méninges sont congestionnées, les scissures sont dessinées par l'infiltration hématiche, il n'y a ni exsudat caséux ni granulations, c'est à peine si l'aspect oedémateux et dépoli des méninges en certains départements fait penser à une inflammation méningée; on croit s'être trompé, et j'ai vu douter jusqu'à ce que l'on constate une granulie, soit pulmonaire soit péritonéale. Les lésions sont non-folliculaires, analogues à celles des méningites séreuses et congestives, mais avec congestion plus intense et rupture de capillaires. Seuls les bacilles, toujours assez rares et disséminés, affirment que le processus est d'origine tuberculeuse.

3° Méningite bacillaire aiguë diffuse infiltrée et nécrosante non-folliculaire. — Cette forme à propos de laquelle je n'ai trouvé que quelques allusions (Schmaus), mérite d'être nettement individualisée, j'en ai cité un exemple remarquable (1), les méninges sont congestionnées et infiltrées, louches ou opaques; les circonvolutions sont voilées par des plaques blanchâtres et quelques sillons sont comblés d'exsudat nécrosé. Il n'y a ni granulation à l'autopsie, ni follicules au microscope; on les prendrait pour des méningites supprimées coccidiennes si la tuberculose viscérale ne faisait émettre des doutes. Mais seule, la constatation de bacille convainc de la nature bacillaire de ces lésions puriformes. Histologiquement ces lésions sont un mélange irrégulier de congestion vasculaire, d'infiltration cellulaire diffuse, tantôt discrète mono et polynucléaire, tantôt confluyente avec nécrose, d'exsudat séro-puriforme. La nécrose des infiltrats cellulaires et des exsudats caractérise cette forme.

4° Méningites tuberculeuses avec granulations histologiquement non-folliculaires, ou bacilloles méningées granuleuses non-folliculaires. — Cette forme anatomique semble des plus fréquentes et nombre de méningites tuberculeuses, qui semblent évidentes à l'autopsie, lui seraient rattachées, si l'on faisait systématiquement l'examen histologique. A l'autopsie, on trouve, dans les méninges et le long des artères, de petits nodules opaques répondant plus ou moins au type de la granulation de Bayle, mais si l'on fait l'examen histologique, on est tout étonné de ne trouver dans ces nodules ni follicules ni cellules géantes, il n'y a qu'un infiltrat cellulaire avec ou sans nécrose. Typique macroscopiquement, cette méningite est donc atypique microscopiquement, on peut soupçonner la bacillose grâce à la nécrose, on ne peut l'affirmer que par la constatation des bacilles. Il en fut ainsi dans un de nos cas (2).

5° Méningite bacillaire à polynucléose prédominante. — Niée ou méconnue, cette forme est affirmée par de multiples faits, elle n'est qu'un cas des réactions bacillaires phlegmasiques suraiguës et aiguës. Très rapide dans son évolution, la méningite bacillaire, qu'elle soit séreuse, congestive, hémorragique, infiltrée, nécrosante, peut être caractérisée par une réaction

1. Obs. 111, service du Dr Widai in *Encéphale*, 1908, loc. cit.

2. Obs. 112, service du Dr Widai, in *Encéphale*, 1908.

phlegmasique, exsudat fibrineux, œdème et polynucléose qui la rapproche des méningites cocciennes et rend le diagnostic si difficile à la ponction lombaire, à l'autopsie et à l'examen histologique. En effet : à la ponction lombaire, c'est une formule à polynucléose prédominante et on hésite jusqu'à la constatation du bacille. — A l'autopsie, les lésions non-folliculaires n'ont rien de caractéristique : pas de granulations ; au contraire un exsudat louche puriforme. — A l'examen histologique c'est la formule d'une réaction aiguë phlegmasique et en l'absence de follicule il faut la constatation du bacille pour être convaincu de la nature bacillaire des lésions.

Telle est la série des processus méningés bacillaires non-folliculaires. Entre ces formes, il existe tous les intermédiaires et toutes les combinaisons. Toutes sont démontrées par la constatation du bacille dans les lésions. A côté de ces faits bien démontrés, existe-t-il des réactions méningées non-folliculaires curables ? Poncet et ses élèves n'ont pour le soutenir que des arguments cliniques, sans preuve bactériologique et les méningites curables avec bacilles constatés dans le liquide céphalo-rachidien se comptent encore (Claisse et Abrami).

II. — MÉNINGO-ENCÉPHALITES ET ENCÉPHALITES BACILLAIRES AIGUES ET SUBAIGUES NON-FOLLICULAIRES. — Les lésions méningées bacillaires s'accompagnent souvent d'une extension au tissu nerveux du processus bacillaire. Il y a à la fois méningite et encéphalite, donc méningo-encéphalite. Cette encéphalite secondaire à la méningite est la plus fréquente des encéphalites bacillaires. Toutefois quelques observations prouvent que l'encéphalite peut exister sans méningite (Gangitano, Bombici) ou avec une méningite localisée et discrète, secondaire au foyer d'encéphalite primitive.

Tout à tour admise et rejetée, subissant les fluctuations de l'histoire des encéphalites aiguës en général (1), l'encéphalite bacillaire est « l'inflammation de l'encéphale » provoquée par le bacille de Koch, inflammation à la fois interstitielle et parenchymateuse, quoique parfois l'une des deux réactions prédominant, semble voiler l'autre..

L'encéphalite bacillaire aiguë non-folliculaire revêt des formes multiples : elle nous est connue par les observations de Gangitano (1898), Bombici (1902-1903), Raymond et Cestan (1904), Alquier et Baudouin (1907), Chartier (1907), toutes ayant trait à des encéphalites hémorragiques. Hayem (1868) a cité cinq cas d'encéphalite hyperplasique subaiguë chez des tuberculeux. J'ajoute un cas de méningo-encéphalite infiltrée dégénérative et nécrosante aiguë (1907). De tous ces faits, seuls les

1. Voir dans notre article de l'*Encéphale*, 1909, et la *Tribune médicale*, 1909, *lo co citato* l'historique de cette question, les discussions sur l'existence de l'encéphalite, et le résumé des observations.

trois cas de Bombici et le mien ont la preuve du bacille constaté dans le tissu d'encéphalite.

1° Méningo-encéphalite et encéphalite aiguës [hémorragiques non-folliculaires]. — Le processus est tantôt suraigu (Raymond et Cestan), tantôt aigu (Bombici, Gangitano), tantôt subaigu (Alquier et Baudouin), la symptomatologie est polymorphe et le diagnostic présente les difficultés habituelles du diagnostic d'encéphalite. A l'autopsie les lésions sont celles des encéphalites hémorragiques aiguës, sans rien de caractéristique : les foyers hémorragiques sont petits ou grands, nombreux ou unique ; le siège est variable : méningo-encéphalite corticale ; encéphalite centrale et corticale sans méningite (Obs. 3 de Bombici) ; encéphalite centrale ventriculaire et ganglionnaire sans méningite (Obs. 2 de Bombici). *L'hémorragie en foyer* est le terme ultime de ce processus. La formule histologique est variable suivant la rapidité du processus, les lésions suraiguës ont été décrites par Raymond et Cestan (Obs. I) : congestion vasculaire intense avec rupture des capillaires, infiltration des globules dans la gaine péri-vasculaire puis dans le tissu nerveux, diapédèse de polynucléaire tantôt disséminée, tantôt groupée en amas surtout autour des vaisseaux, prolifération des cellules névrogliques, dégénérescence des cellules nerveuses, pas de corps granuleux. Les lésions aiguës ont été minutieusement étudiées par Bombici (3 observations : 2, 3, 5), même processus congestif et hémorragique avec néoformation de capillaires, infiltration cellulaire plus marquée, vascularites, exsudation séreuse et fibrineuse, lésions légères de la névroglie et des cellules nerveuses. Gangitano (Obs. I) ajoute des petites taches de dégénérescence. Les lésions subaiguës ont été très exactement décrites par Alquier et Baudouin : congestion et vascularite, infiltration cellulaire et dégénérescence, nécrose, néoformation de capillaire, nécrose aboutissant au ramollissement. Les lésions suraiguës sont identiques à celles des infections cocciennes, les lésions aiguës et subaiguës s'en distinguent, quoique ne présentant rien de caractéristique. Entre ces diverses variétés, il existe toutes les transitions.

A la forme hémorragique, on peut rattacher les lésions minimales d'encéphalite : congestion et suffusion, sanguines pointillées, rencontrées à l'autopsie de maint tuberculeux dont les méninges sont congestionnées. Ces lésions seraient le premier degré de l'encéphalite hémorragique, on peut les appeler *encéphalite bacillaire congestive*.

2° Méningo-encéphalite bacillaire aiguë infiltrée dégénérative, et nécrosante non-folliculaire. — Cette forme, dont notre observation est le premier exemple où la preuve bactériologique ait été donnée par la constatation directe du bacille dans les lésions d'encéphalite, est semblable à l'encéphalite dégénérative de Raymond et Philippe observée dans les autres infections. La symptomatologie avait été dans notre cas (1) celle d'une méningite à forme délirante sans signe net de localisation encéphalique. A l'autopsie, les méninges sont atteints de bacillose granuleuse non-

1. Observation n° 113, service du Dr Humbert. L'observation complète est donnée dans *l'Encéphale*, loco citato, 1909.

folliculaire ; à la face inférieure du lobe occipital droit, on découvre un foyer d'encéphalite : infiltration blanc vert translucide qui détruit la substance grise et empiète sur la substance blanche ; il est large de 45 millimètres et profond de 20 à 30 millimètres, ses bords sont diffus. Histologiquement, les lésions sont un mélange d'encéphalite parenchymateuse avec infiltrat cellulaire notable et d'encéphalite interstitielle tantôt discrète tantôt confluyente en amas, avec dégénérescence, nécrose et encéphalomalacie commençante, avec vascularite et congestion, sans hémorragie. Ces lésions, très inégales suivant les points, peuvent se résumer en : 1° irritation, puis dégénérescence nécrose et disparition des cellules nerveuses, fragmentation puis nécrose et résorption des fibres nerveuses : 2° réaction inflammatoire des cellules névrogliques qui se tuméfient, se mobilisent, se multiplient puis dégèrent ; conservation du réseau des fibrilles névrogliques ; 3° congestions et vascularites cellulaires et dégénératives ; 4° infiltration cellulaire, résultant de la prolifération inflammatoire des cellules conjonctives des gaines des capillaires artérielles et veineuses, provenant du retour à l'état indifférencié des cellules névrogliques, de la transsudation des globules rouges et de l'afflux des mononucléaires lymphatiques et sanguins ; 5° diapédèse de polynucléaires neutrophiles ; 6° dégénérescence et nécrose frappant indistinctement l'infiltrat cellulaire aussi bien que l'encéphalite sans infiltrat et déterminant çà et là des foyers microscopiques de ramollissement. Les lésions sont donc diffuses, à la fois parenchymateuses et interstitielles, hyperplastiques et dégénératives. La présence de bacilles de Koch affirme leur nature bacillaire.

L'encéphalomalacie inflammatoire n'est que le terme ultime de ce processus parenchymateux dégénératif.

Le tubercule non-folliculaire n'est qu'un mode circonscrit de cette encéphalite infiltrée et nécrosante.

A ces formes d'encéphalites infiltrées dégénéralisées et nécrosantes, on peut rattacher les lésions si légères d'infiltration cellulaire périvasculaire et disséminée, de dégénérescences cellulaires discrètes, appréciables au Nissl, de diapédèse intracérébrale de quelques poly et mononucléaires rencontrées aux autopsies de quelques tuberculeux délirants. Ces lésions seraient le *premier degré de l'encéphalite infiltrée dégénérative*, elle correspond à l'encéphalite diapédétique des infections aiguës cocciennes. Entre ces lésions si légères et les lésions intenses des nécroses en foyer, il existe tous les intermédiaires.

3° Encéphalite bacillaire hyperplastique. — Citée par Bombici à propos de cinq cas anciens de Hayem, cette forme n'a pas encore reçu la preuve du bacille. Cette variété isolée n'est donc pas démontrée, au contraire la réaction hyperplastique avec cellules de Friedmann associée aux autres lésions d'encéphalite (cas personnel, n° 113) est démontrée par la présence des bacilles au milieu des cellules réagissantes.

Telles sont les réactions non-folliculaires de l'encéphale au bacille de Koch, réactions multiples : congestion et hémorragie, infiltration cellulaire, réaction hyperplastique et dégénérescence cellulaire, nécrose..., entre ces diverses variétés il existe toutes les transitions et

toutes les associations. Toutes sont affirmées par la présence du bacille dans les lésions.

A côté de ces faits d'encéphalites mortelles démontrées bacillaires à l'autopsie existe-t-il des encéphalites aiguës et subaiguës curables ? Les cas tout récents de Lépine sont aussi démonstratifs que possible.

III. — MÉNINGITES ET MÉNINGO-ENCÉPHALITES CHRONIQUES NON-FOLLICULAIRES. — Ces lésions sont encore assez mal déterminées ; leurs variétés anatomiques semblent multiples et leurs expressions symptomatiques très polymorphes suivant le terrain. On tend à leur rattacher nombre de psychopathies. Souvent leur symptomatologie est assez vague ; pourtant dans quelques cas, la méningite revêt le tableau de la paralysie générale progressive et ne saurait passer inaperçue. Nous devons la connaissance de ces faits aux beaux travaux de Klippel, confirmés par Anglade, par Bour. M. Klippel a donné des observations suivies par plusieurs aliénistes, avec nombreux certificats à l'appui, qui montrent que le syndrome clinique de la paralysie générale progressive peut être reproduit par une méningo-encéphalite non-folliculaire chronique bacillaire.

IV. — ENCÉPHALITES BACILLAIRES CHRONIQUES NON-FOLLICULAIRES. — L'étude de ces faits commence à peine. En se fondant sur les seules coïncidences cliniques et sans autres preuves, divers auteurs et nous-même avons jeté la suspicion de bacillose sur toute une série de lésions chroniques de l'encéphale rencontrées chez des tuberculeux : encéphalite chronique secondaire à une encéphalite aiguë ou subaiguë infantile (sclérose cérébrale infantile) ; sclérose cérébrale hypertrophique ; « pseudo-porencéphalie inflammatoire » ; lésions déterminant de la paralysie spasmodique paraplégique, de l'épilepsie jacksonienne, des monoplégies ; hydrocéphalies et cérébro-scléroses déterminant certaines arriérations mentales ; scléroses en plaques ; méningites ou encéphalites légères et diffuses servant de substratum à diverses psychopathies, etc...

Tous ces faits ne sont encore que des hypothèses cliniques.

Mieux démontrée est au contraire l'*encéphalite chronique nodulaire infiltrée et dégénérative* qui à l'autopsie donne l'aspect d'un tubercule soit diffus soit enkysté de sclérose (1). Ces tubercules, typiques macroscopiquement, atypiques microscopiquement ou 'non-folliculaires, sont importants à connaître, car ils servent de transition vers les encéphalites chroniques dégénératives et scléreuses en foyer, qui sont encore à démontrer bactériologiquement.

1. Voir l'*Encéphale* et la *Tribune médicale*, loco citato, 1909.

La PATHOGÉNIE de ces lésions non-folliculaires méningées et encéphaliques subit encore les éternelles discussions de la pathogénie des tuberculoses atypiques en général. La plupart des auteurs croient à des lésions toxiques dues aux toxines circulant dans le sang, sans que le bacille existe dans l'encéphale; leur principal argument est l'impossibilité où ils ont été de colorer les bacilles dans les lésions. Poncet, Villaret et Tixier décrivent des « méningites aiguës tuberculeuses ». Gangitano et Bombici (bien que ce dernier ait constaté le bacille dans les lésions) admettent l'origine toxinique; Chartier adopte cette théorie générale de l'« encéphalite tuberculeuse ». Plus loin sera discutée cette théorie toxinique en général; qu'il nous suffise ici de rappeler que cette théorie ne s'appuie sur aucun fait qui lui soit propre, et qu'au contraire le bacille a été plusieurs fois constaté dans les méningites (Debove et Jousset, Siredey et Tinel, Gougerot) dans trois cas d'encéphalite hémorragique (Bombici), dans mon cas de méningo-encéphalite aiguë, infiltrée, dégénérative et nécrosante. L'objection, que dans plusieurs cas les bacilles ne purent être colorés sur coupe, n'est pas valable, car des bacilles rares peuvent échapper et les inoculations systématiques n'ont pas été faites dans les cas rapportés; en outre il faut se souvenir que des quantités colossales de bacilles inoculés dans l'encéphale peuvent être rapidement éliminées. Ce fait expérimental, mis en évidence par Renaud, confirmé par nous, nous explique que dans beaucoup de méningites et d'encéphalites, surtout dans les formes subaiguës, on ne retrouve plus de bacilles à l'autopsie, les bacilles, qui ont créé la lésion, ont été résorbés et détruits.

Les lésions méningées et encéphaliques non-folliculaires sont donc dues à l'action locale des bacilles de Koch agissant à la fois par ses toxines adhérentes et ses toxines solubles diffusant localement.

Nous ne faisons de restrictions que pour les processus suraigus et aigus, hémorragiques sans infiltrat nodulaire, ni nécrose. Il est possible que la toxémie seule, sans bacillémie et bacillose encéphalique, provoque ce processus hémorragique, car expérimentalement la tuberculémie brutale et massive détermine des congestions et hémorragies viscérales. Peut-être aussi la toxémie suffit-elle à provoquer des altérations cellulaires légères et la diapédèse de quelques cellules qui caractérisent le premier degré de l'encéphalite. Peut-être encore la toxémie et l'auto-intoxication complexe des tuberculeux peuvent-elles déterminer l'état laiteux et l'épaississement diffus des méninges avec lésions légères des cellules nerveuses, qui seraient le substratum anatomique de troubles nerveux et mentaux multiples. Mais, dès que dans ces processus aigus et chroniques, les lésions sont marquées: infiltrat, dégénérescence, nécrose, dès qu'il y a lésion en foyer et vascularite intense, il faut faire intervenir l'action locale du bacille de Koch.

EN RÉSUMÉ. — Au milieu de nombreux faits hypothétiques, se dégagent quelques faits certains :

I. — Les bacillooses méningées et encéphaliques non-folliculaires existent sans contestation possible : le caractère inflammatoire des lésions est démontré par l'ensemble des réactions conjonctivo-vasculaires, diapédétique et névroglique ; leur nature bacillaire est prouvée dans plusieurs cas par la constatation du bacille de Koch.

II. — La simple énumération des faits prouve la multiplicité et la variété des tuberculoses atypiques du système nerveux suraiguës, aiguës subaiguës et chroniques :

Méningites infiltrées séreuses et congestives, hémorragiques, infiltrées et dégénératives, nécrosantes, scléreuses...

Méningo-encéphalites et encéphalites congestives à pointillé hémorragiques ; encéphalite hémorragique suraiguë à foyers hémorragiques avec nécrose peu prononcée et infiltration cellulaire minime ; encéphalite hémorragique aiguë à foyers hémorragiques et nécrotiques avec infiltration cellulaire plus ou moins prononcée ; encéphalite avec hémorragie cérébrale et parfois méningée.

Méningo-encéphalite et encéphalites légères, infiltrées et dégénératives, avec minimum d'infiltration cellulaire et quelques lésions vasculaires ; encéphalite infiltrée dégénérative, diffuse ou en foyer ; méningo-encéphalite infiltrée et dégénérative, nécrosante ; encéphalite circonscrite nodulaire donnant l'aspect du tubercule.

Encéphalite subaiguë hyperplastique.

Encéphalite chronique dégénérative et scléreuse.

Ces lésions se groupent en série croissante ; entre elles, existent toutes les transitions et toutes les combinaisons.

III. — La preuve bactériologique n'a été donnée que pour quelques-uns de ces faits ; les autres ne sont encore que probables :

La constatation directe du bacille dans les lésions affirme toutes les variétés de méningites aiguës, les méningo-encéphalites et encéphalites hémorragiques aiguës, la méningo-encéphalite infiltrée dégénérative et nécrosante aiguë.

Les coïncidences cliniques, les analogies anatomiques et les faits de transition rendent très probables, en l'absence d'inoculation et de constatation de bacilles : les méningo-encéphalites subaiguës et chroniques infiltrées hémorragiques, dégénératives, et nécrosantes, les méningites et méningo-encéphalites chroniques scléreuses et dégénératives, les encéphalites nodulaires chroniques diffuses ou limitées, dégénératives et scléreuses.

Presque certaines mais non absolument démontrées sont les méningites et encéphalites subaiguës et aiguës curables.

D'autres faits sont des faits d'attente, dont la nature bacillaire ne s'appuie encore que sur des statistiques cliniques ou anatomiques de

coïncidence : encéphalites chroniques diffuses dégénératives et scléreuses des psychopathies ; scléroses en plaques ; scléroses et méningo-encéphalites infantiles.

Il faut donc faire le départ des faits démontrés et des faits encore hypothétiques.

IV. — A des lésions anatomiques si variées correspondent des expressions cliniques non moins riches. Il faut rechercher la bacillose dans tous ces cas de méningopathies et encéphalopathies d'étiologie obscure ; on tentera d'en démontrer la nature bacillaire, par la recherche directe du bacille dans le liquide de ponction lombaire pendant la vie et dans les coupes, par les inoculations. Déjà on peut affirmer la fréquence des localisations du bacille sur l'encéphale, annoncée et prouvée par Landouzy, confirmée par Bombici et tous les travaux récents.

*
* *

TUBERCULOSES ATYPIQUES DE LA MOELLE

Les lésions médullaires non-folliculaires semblent fréquentes, on les observe parfois à l'autopsie de tuberculeux viscéraux, plus souvent encore à l'autopsie des Pottiques.

Les documents sont nombreux et les faits semblent multiples : mémoire fondamental de Raymond (1886) sur les leptomyélites tuberculeuses aiguës : méningites et myélites interstitielles aiguës non-folliculaires ; Schmaus : myélites transverses des Pottiques dégénératives et scléreuses (1890) ; Marfan : hématomyélie (1897) ; Westphal : tuberculome épidural et myélite (1898) ; Philippe et Cestan : méningomyélite aiguë des granules (1899) ; Oddo et Olmer : méningite aiguë non-folliculaire avec infiltration périvasculaire de la moelle (1900), premier cas où la démonstration de la nature bacillaire a été donnée par l'*inoculation* ; Dupré et Delamarre : pachyméningite tuberculeuse hémorragique, myélite nécrotique et lacunaire sans mal de Pott et avec cavité syringomyélique (1901) confirmant la suspicion jetée dès 1890 par Landouzy sur certains cas de syringomyélie ; Dupré, Hauser et Sébilleau : tuberculose épidurale avec méningo-myélite marginale (1903) ; Sand : scléroses combinées (1903) ; Dana et Hunt : myélite dégénérative et myélomalacie, premier cas où la myélite parenchymateuse a été démontrée par la constatation directe des *bacilles* dans les lésions (1904) ; Claude : tuberculome scléreux de la moelle, forme de transition entre les tubercules scléreux et les myélites scléreuses non-folliculaires (1905) ; Raymond et Alquier : lésions médullaires des Pottiques (1905), et Alquier (1905-1906-1907) ; Clément : myélite toxique des tuberculeux (1905) ; Alquier et Lhermitte : syringomyélie et mal de Pott (1906) ; Gausse : méningomyélite infiltrée diffuse chez deux Pottiques (1906...) etc.

Mais si les observations sont nombreuses de lésions médullaires chez les tuberculeux, leur nature est vivement discutée. Car à leur propos renaît la question de l'individualisation des myélites infectieuses en général, et des myélites par compression. On admet les méningites aiguës non-folliculaires spinales, que tant de faits ont démontrées à l'encéphale, les méningo-myélites et quelques faits de myélite où l'infiltration cellulaire est témoin de la réaction inflammatoire ; mais là où les discussions surgissent, c'est à propos des lésions dégénératives et scléreuses sans infiltration cellulaire notable : la plupart des auteurs contestent qu'il s'agisse de myélite, ils accusent des troubles circulatoires, des thromboses, des compressions, ils trouvent leurs arguments dans la structure non-folliculaire des lésions, car ils sont fidèles au dogme classique de la spécificité du follicule, ils ne peuvent croire que des lésions sans follicules, lésions analogues à celles de myélites compressives et aux ramollissements ischémiques puissent être d'origine bacillaire. Si quelques-uns admettent le rôle de la tuberculose, ils soutiennent que le bacille n'agit qu'indirectement par un foyer épidural, par vascularites oblitérantes, par toxémie générale complexe. Ce n'est pas le lieu de reprendre la discussion de l'existence des myélites en général. Qu'il suffise de rappeler, que l'existence de myélite indépendante de vascularites oblitérantes ne doit plus être contestée (1). Ce que l'on admet pour les infections en général, on ne peut le refuser pour la bacillose et les preuves sont nombreuses qui affirment la nature bacillaire des lésions médullaires des tuberculeux : faits cliniques et anatomiques ; — formes de transitions entre les myélites dégénératives parsemées de follicules et les myélites dégénératives non-folliculaires (un cas de Laignel-Lavastine), formes de transitions entre les tuberculomes scléreux de la moelle tachetés de très rares follicules et les myélites scléreuses (un cas de Claude) ; — autopsies minutieusement faites de Pottiques où manquaient la compression osseuse, la compression par pachyméningite, les oblitérations artérielles, les thromboses veineuses, toutes causes qui peuvent créer des lésions de la moelle ; — expériences de Schmaus reproduisant ces myélites par tuberculisation de l'espace épidural, sans qu'il y ait compression ni oblitérations vasculaires ; — lésions médullaires trouvées à l'autopsie de tuberculeux viscéraux sans maux de Pott ni pachy-méningite (cas 840). Il apparaît donc que toutes les causes d'altérations médullaires, autres que le bacille, sont inconstantes, l'irritation bacillaire, seule constante, explique ces faits. Ces lésions, étant la réaction de la moelle au bacille de Koch, doivent être appelées myélites. De ces faits, on n'a eu encore qu'exceptionnellement la preuve bacté-

1. Classique est cette observation de Déjerine et Huet : poliomyélite localisée à une corne antérieure sur toute la hauteur de la moelle ; il serait invraisemblable de supposer que toutes les artérioles de ce système anatomique ont été lésées et seules lésées.

riologique absolue, et encore unique est l'observation célèbre de Dana et Hunt, où les bacilles purent être colorés dans un foyer de myélite dégénérative et nécrosante. Nul doute que grâce à la recherche systématique de la tuberculose pendant la vie, l'attention étant éveillée, sur ces faits on ne découvre plus souvent à l'autopsie ces lésions non-folliculaires et qu'on n'en démontre la nature bacillaire par la recherche patiente et systématique des bacilles et surtout par les inoculations (1).

1° Méningites spinales aiguës non-folliculaires. — Ces lésions identiques aux méningites encéphaliques n'en sont le plus souvent que la propagation ; parfois, pourtant, surtout chez les Pottiques, la méningite débute par la moelle et reste prédominante au rachis (cas 848).

Ces méningites spinales aiguës revêtent les mêmes formes histologiques que les méningites encéphaliques : séreuses et infiltrées (Raymond), congestives et hémorragiques, dégénératives et nécrosantes (cas personnel), granuleuses... Leur démonstration est donnée comme à l'encéphale par la constatation directe du bacille dans les exsudats méningés.

2° Méningo-myélites aiguës non-folliculaires. — Individualisées par Raymond en 1886, retrouvées par Schmaus (1890), par Philippe et Cestan, elles reçoivent la preuve de l'inoculation grâce à Oddo et Olmer, résultat encore unique. Alquier ajoute une belle observation anatomo-clinique où malheureusement l'inoculation n'a pas été faite et sans preuve bactériologique. Ces méningo-myélites sont tantôt légères (Oddo et Olmer), caractérisées par une simple infiltration cellulaire des vaisseaux intramédullaires, tantôt intenses (cas 848 communiqué par Alquier) : la méningite est intense, généralisée ; l'infiltration cellulaire des mononucléaires se prolonge autour des vaisseaux dans la moelle jusque dans la substance grise, en un point les cordons postérieurs dégénérés et nécrosés, forment une masse homogène dépourvue de toute structure (myélite dégénérative) ; les vaisseaux sont nettement dilatés et pleins de sang au milieu du foyer de myélite (2).

3° Myélites dégénératives et myélites scléreuses bacillaires non-folliculaires. — Ces faits sans méningite ou avec méningite secondaire et peu importante, ont été étudiés par Raymond, Philippe et Cestan, Dupré, nombre d'auteurs, et surtout Alquier. Niées ou méconnues, souvent mal

1. Cette étude et ces discussions ici très résumées sont développées dans un mémoire spécial : Bacilloses non-folliculaires de la moelle, *Tribune Médicale*, 1909. Ce travail, poursuivi au laboratoire du professeur Raymond, est basé sur l'étude de 15 moelles de Pottiques communiquées par Alquier et sur un cas personnel, sur trois moelles de tuberculeux non Pottiques communiqués par Alquier, sur un cas de cavité syringomyélique communiqué par Alquier et Lhermitte et sur un cas de tuberculome scléreux médullaire communiqué par M. Claude. Je ne saurais trop remercier ces auteurs de m'avoir prêté leurs coupes et de m'avoir permis de reprendre l'étude de ces observations au point de vue spécial des bacilloses atypiques non-folliculaires.

2. Cette observation et les suivantes sont étudiées au point de vue des bacilloses non-folliculaires dans notre mémoire : Bacilloses non-folliculaires de la moelle (myélite des tuberculeux). *Tribune Médicale*, 1909.

interprétées, ces myélites finissent par s'imposer. Elles seraient certainement plus fréquemment signalées, si on ne négligeait pas l'examen de la moelle aux autopsies des tuberculeux; on sait qu'elles sont presque constantes chez les Pottiques.

Ces lésions sont extrêmement variées et dans la série des dix-neuf moelles qu'Alquier a mise à ma disposition j'ai pu classer :

Myélite légère sans œdème ni sclérose (Obs. 890) ;

Myélite débutante, « œdème inflammatoire » des auteurs avec tuméfaction de la névroglie (Obs. 754) ;

Myélite diffuse : œdème inflammatoire des fibres nerveuses avec dégénérescence commençante ; sclérose névroglique, et altération des cellules nerveuses (Obs. 870) ;

Myélite diffuse intense : œdème inflammatoire des fibres nerveuses, dégénérescence et nécrose, myélomalacie débutante, épaississement de la névroglie (Obs. 877 et 814) ;

Myélite dégénérative, myélomalacie inflammatoire complète (Obs. 755 et 840, ce dernier cas trouvé à l'autopsie d'un tuberculeux non Pottique est analogue au cas de Dana et Hunt où des bacilles furent colorés dans le foyer de myélite dégénérative) ;

Myélite scléreuse (Obs. 835) ;

Aux myélites scléreuses, il faut rattacher les faits de *scléroses combinées* ou *scléroses médullaires polysystématiques* imputées à la bacillose par Romelaëre, par Sand (1903), en s'appuyant sur les seules coïncidences cliniques, et les *scléroses disséminées* ou *scléroses en plaques* (Gougerot, suspicion clinique d'après les ophtalmoréactions).

Myélites cavitaires et cavités syringomyéliques (Obs. 684) : Indiquée par Landouzy (1890-1893) la syringomyélie tuberculeuse, ou tout au moins la lésion syringomyélique, a été retrouvée par plusieurs auteurs, par Thomas et Hauser, par Dupré et Delamarre, qui en ont fait une excellente étude anatomique distinguant les cavités nécrotiques extra-épendymaires consécutives à la myélite parcellaire dégénérative et l'*épendymite ectasique*. Alquier et Lhermitte ont ajouté un beau cas dont ils m'ont permis l'étude (Obs. 684).

Entre ces diverses variétés il existe toutes les transitions. Les lésions sont presque toujours diffuses et mixtes, faites du mélange de réaction parenchymateuse et interstitielle. Les lésions : œdème inflammatoire, dégénérescence allant jusqu'à la nécrose et la myélomalacie, infiltration cellulaire, scléroses... plus ou moins intenses, se mêlent en combinaisons infinies, créant la série ininterrompue des myélites bacillaires.

4° Myélite nodulaire, foyer de nécrose enkysté, ou tubercule médullaire non-folliculaire.—Al'autopsie ces lésions semblent un tubercule évident ; à l'examen histologique elles sont au contraire dépourvues de toute formation caractéristique et le doute peut être émis sur leur nature. Ce sont donc des tubercules typiques macroscopiquement, atypiques microscopiquement. Le cas 665 communiqué par Alquier en est un bel exemple ; au niveau du troisième segment dorsal, un foyer de nécrose occupe la presque totalité de la moelle sur une hauteur de 1 centimètre,

ce foyer est entouré d'une coque de sclérose jeune fibro-cellulaire, riche en néocapillaires, les cordons postérieurs sont en voie de sclérose, les cordons latéraux en voie de désintégration, un petit foyer de structure identique est découvert dans la troisième racine gauche.

5° **Radiculites non-folliculaires.** — Les lésions des racines des nerfs rachidiens sont fréquemment associées aux lésions des méningites infiltrées aiguës, aux pachyméningites chroniques des maux de Pott. Parfois elles existent sans méningite : petit foyer nécrotique et sclérose radiculaire du cas 665. Ces lésions sont multiples : tantôt infiltration cellulaire lymphoïde et lympho-conjonctive diffuse et périvasculaire avec ou sans néoformation capillaire (Gaussel), œdème et nécrose des tubes nerveux ; tantôt et plus souvent les lésions sont fibro-conjonctives, scléreuses et dégénératives, sans infiltration embryonnaire. J'ai pu étudier les deux cas 684 et 886 communiqués par Alquier, les méninges molles étaient épaissies, opalescentes, soudées par des adhérences, la sclérose était intense, enveloppant d'une capsule épaisse les racines et leurs ganglions, pénétrant et dissociant les faisceaux nerveux (sclérose monofibrillaire et monocellulaire ; les éléments nerveux sont inégalement touchés : beaucoup de fibres myéliniques sont pâles, d'inégale grosseur, leur nombre semble peu diminué ; la plupart des cellules ganglionnaires sont en cohromatolyse. Ces lésions radiculaires chroniques s'accompagnent de dégénérescences ascendantes dans les cordons médullaires postérieurs. Ces lésions sont souvent analogues à celles du tabès et Schmaus décrit « *ein der Tabès dorsalis ænliches anatomisches Bild* ».

A propos des radiculites bacillaires se pose la question du *tabès* d'origine tuberculeuse, suspectée par Landouzy chez les tabétiques sans Argyll-Roberston, dans les antécédents desquels la syphilis semble manquer, le tabès tuberculeux a pour lui ces faits de scléroses radiculaires tabétiformes des tuberculeux. Mais ce n'est encore qu'une hypothèse.

Telles sont les diverses réactions de la moelle au bacille de Koch.

La **pathogénie** de ces faits reste encore obscure. Il est probable que beaucoup d'entre eux sont dus à l'action locale du bacille dans les méninges molles et dans la moelle ; mais dans un seul cas les bacilles ont été constatés dans le foyer de myélite. Il semble aussi que les toxines solubles diffusibles secrétées par un foyer épidual peuvent créer des lésions de myélite légère, œdème de la moelle, infiltrat cellulaire, sclérose. Je souligne que cette action des toxines solubles, qui a pour elle quelques faits expérimentaux (Schmaus), est toute différente de celle que lui accorde la théorie de la tuberculinémie. C'est une action **LOCALE** des toxines solubles diffusant à travers la dure-mère, et non une action générale sanguine et tuberculinémique.

EN RÉSUMÉ :

Nombreux sont les cas signalés de lésions médullaires chez les

tuberculeux viscéraux et chez les Pottiques, mais bien peu sont certains, et deux seulement ont eu la preuve bactériologique: méningomyélite d'Oddo et Olmer (inoculation), myélite dégénérative de Dana et Hunt (constatation du bacille dans la lésion).

Ces lésions médullaires revêtent des formes multiples : méningomyélites aiguës et subaiguës infiltrées diffuses; myélites aiguës, subaiguës et chroniques, congestives, œdémateuses, infiltrées, dégénératives-nécrosantes, scléreuses; scléroses disséminées (sclérose en plaques) ou systématisées (scléroses combinées); myélites cavitaires, syringomyéliques, etc.; radiculites, scléroses tabétiiformes des racines et des cordons postérieurs, etc.

Il faut donc dans le diagnostic étiologique de toutes lésions médullaires penser à la tuberculose, mais ne l'admettre que sur des preuves, de certitude; il importe de vérifier par les inoculations et la recherche systématique des bacilles, la probabilité que donnent la clinique et l'anatomie.

*
* *

NÉVRITES BACILLAIRES NON-FOLLICULAIRES

Très variables, ces névrites ont été étudiées par Eisenlohr et Joffroy dans leurs formes polynévritiques et surtout par Landouzy à propos de la sciatique des tuberculeux, elles peuvent atteindre tous les nerfs (Pitres et Vaillard), leurs lésions sont multiples, presque toujours non-folliculaires : elles sont surtout interstitielles dans les formes aiguës : « hémorragie, infiltration de cellules, présence de cellules granuleuses et identiques à celles des névrites infectieuses aiguës et des névrites apoplectiformes. » Elles sont surtout dégénératives dans les formes chroniques : « désagrégation de la myéline, névrite segmentaire, prolifération plus ou moins marquée des noyaux, cylindraxe variqueux discontinu, ou disparu, parfois prolifération interstitielle ». Quelquefois au voisinage de foyers tuberculeux, les nerfs sont atteints de névrites localisées hypertrophiques et scléreuses (Foa, Durante).

La pathogénie n'est pas toujours identique : quelques-unes relèvent de l'action locale du bacille (névrites des foyers tuberculeux), la plupart semblent dues aux toxines diffusibles : en effet, jusqu'ici on n'a pu, malgré les coupes en série, colorer de bacilles et de nombreuses inoculations sont restées négatives (Rosenheim, Carrière : 10 cas, Auché : 3 cas); la reproduction expérimentale par tuberculinisation (Grancher et Ledoux-Lebard, Carrière : 3 cas, Auclair, Dopter et Lafforgue) semble confirmer cette hypothèse : les expériences de Quillot injectant la tuberculose dans les nerfs provoquent la névrite gagnant de proche en proche.

*
* *

DOCUMENTS D'ATTENTE

On peut énumérer une série de syndromes cliniques suspectés d'être bacillaires et dont les lésions anatomiques sont encore mal connues, les uns sont démontrés bacillaires : neurasthénie (Landouzy), les autres n'ont encore que les preuves de quelques cas cliniques : névralgie faciale (Poncet et Vaissade), céphalée (Poncet et Cathala), éruption zostérisiformes (Conor), psychonévroses et psychopathies (Clauston, Bernheim, Régis, Dide, Dufour et Rabaud, Dupré, Vigouroux et Roy, Vallon et Marie, Anglade, Laignel-Lavastine, Lépine, Gimbert...), chorée (Mossier), goitre exophtalmique, épilepsie... etc... ; leur mécanisme est encore mal connu sauf pour les méningo-encéphalites aiguës de Lépine et les méningo-encéphalites chroniques de Klippel.

..

CONCLUSIONS. — Extrêmement riches sont donc les manifestations de bacilliose sur le névraxe et les nerfs. Leurs preuves ont été données à chacune des formes. Leur pathogénie a été indiquée à la fin de chacun des paragraphes.

La simple énumération des faits anatomo-cliniques prouve, et la multiplicité, et la variété des tuberculoses atypiques du névraxe ou bacilloses non-folliculaires : elles n'épargnent aucun territoire nerveux : méninges, encéphale, moelle, nerfs.

Ce qu'il importe de retenir, c'est que le bacille de Koch crée dans le névraxe et dans les nerfs presque toutes les réactions anatomiques connues : œdème inflammatoire, infiltration leucocytaire mononucléaire et parfois diapédèse polyonucléaire, congestion vasculaire allant jusqu'à l'hémorragie, tuméfaction des cellules nerveuses, chromatolyse puis dégénérescence et nécrose ne laissant persister que le réseau névroglitique ; tuméfaction des fibres nerveuses puis dégénérescence et nécrose ; tuméfaction prolifération des cellules névroglitiques, épaississement des fibrilles névroglitiques ; dégénérescence et nécrose allant jusqu'au ramollissement ; péri-vascularites et endo-vascularites avec parfois nécrose des parois, et parfois thrombose ; scléroses névroglitiques pleines ou cavitaires, prolifération épendymaire, scléroses conjonctives...

Ce sont ces RÉACTIONS ÉLÉMENTAIRES, qui, s'associant, donnent les combinaisons à l'infini des bacilloses non-folliculaires nerveuses. Ces réactions apparaissent maintenant si nombreuses que l'on peut prétendre retrouver la bacilliose à l'origine de maintes affections du système nerveux d'étiologie restée inconnue, affections, que l'on croyait autrefois des maladies du névraxe et des nerfs.

GÉNÉRALITÉ DES TUBERCULEUSES ATYPIQUES REVUE DES BACILLOSES NON-FOLLICULAIRES DANS LES DIFFÉRENTS ORGANES ET TISSUS

Les preuves accumulées dans ces trois études anatomo-cliniques des tuberculoses non-folliculaires du foie, de la peau, et du système nerveux, rendent incontestables les bacilloses non-folliculaires; parmi tant de preuves, la reproduction expérimentale ne laisse plus aucun doute. Ces réactions non-folliculaires des tissus aux bacilles de Koch n'existent pas qu'au foie, à la peau, au névraxe, on les rencontre, dans presque tous, sinon dans tous les tissus et dans tous les organes. L'histoire de la découverte des bacilloses non-folliculaires nous a déjà amené à citer la plupart de ces localisations. Les recherches modernes étendent de plus en plus le domaine de la bacilliose, en lui rattachant nombre de réactions non-folliculaires dont la nature bacillaire fut longtemps méconnue.

Ces acquisitions nouvelles ne sont pas sans soulever quelques critiques: fidèles encore à la tradition ancienne de la spécificité du follicule, beaucoup sont étonnés de nous voir cataloguer affections tuberculeuses, ce qu'ils croient des entités morbides spéciales ou des réactions inflammatoires banales, et ils réclament avec juste raison des preuves de nos affirmations: les réactions non-folliculaires au rein, endocarde, foie, peau, névraxe... ont reçu des preuves absolues de leur nature bacillaire: constatation directe du bacille dans les lésions, inoculations positives au cobaye, reproduction expérimentale, leur démonstration est complète. Beaucoup des réactions non-folliculaires, observées dans d'autres tissus chez les tuberculeux n'ont encore que les preuves des coexistences cliniques et des transitions anatomiques, or, si cette méthode nous permet de soupçonner la nature bacillaire d'une lésion et parfois de presque l'affirmer, elle est insuffisante à en donner une démonstration incontestée, car ce procédé statistique prête à des erreurs, aussi doit-elle pour les éviter porter sur des séries très nombreuses de cas; il en est ainsi des statistiques de Besnier pour le lupus érythémateux, et de celles de Landouzy pour les pleurésies, l'asthme, l'emphysème, la sciatique, etc... Mais pour beaucoup de faits, les statistiques portent encore sur des faits trop peu nombreux pour être convaincantes; l'on a pu objecter qu'il s'agissait de hasards, de coïnci-

dence sans qu'il y ait relation de cause à effet; ces réserves sont des plus justifiées, et il faut éviter de prendre des hypothèses pour des réalités.

Il se mélange donc à quelques faits démontrés un grand nombre de faits hypothétiques, il est de toute nécessité, dans cette revue des réactions non-folliculaires attribuées à la bacillose, de marquer les preuves de chacune de ces réactions et j'essaierai de le faire autant que le permettent les indications parfois assez vagues des auteurs. Ce travail de critique est indispensable, afin de juger : ce qui est certain pour avoir reçu la preuve de la constatation directe du bacille, la preuve de l'inoculation positive, la preuve de l'inoculation expérimentale ; ce qui est probable, pour avoir les preuves des faits de passages cliniques et anatomiques (1) ; ce qui est possible mais encore hypothétique, pour n'avoir que la seule preuve des coïncidences cliniques (2).

REINS. — Le bacille de Koch peut créer *toutes* les variétés de néphrites. Ces réactions non-folliculaires sont parmi les mieux démontrées des tuberculoses atypiques, grâce aux constatations directes de bacilles et aux inoculations de Jousset, grâce aux reproductions expérimentales de Léon Bernard et Salomon avec les poisons adhérents, de Jousset avec les bacilles morts et lavés, de Léon Bernard et Gougerot avec les bacilles atténués ou morts :

Néphrites subaiguës et chroniques, diffuses, mixtes appelées autrefois épithéliales, parenchymateuses, gros rein blanc : individualisés par Landouzy et Bernard (1901), M. Labbé et Castaigne (preuve par la tuberculine, 1901), Jousset (constatation directe de bacille et inoculations, 1904), Léon Bernard, Salomon (1904) et Gougerot (1907) (reproduction expérimentale).

Néphrites subaiguës et chroniques épithéliales avec amylose : Landouzy et Léon Bernard (1901), reproduites expérimentalement par Bouchard et Charrin.

Néphrites interstitielles parcellaires diapédétiques et scléreuses prouvées par la constatation directe du bacille : Heyn (1901).

Néphrites interstitielles scléreuses atrophiques, diffuses, prouvées par la constatation directe du bacille et l'inoculation (Jousset, 1904) ; par la reproduction expérimentale (Léon Bernard et Salomon (1904), Léon Bernard et Gougerot (1907). Ces néphrites atrophiques lentes, dont la nature bacillaire est prouvée par l'inoculation ou la constatation directe du bacille, peuvent même ne s'accompagner d'aucun « tubercule » viscéral à l'autopsie (deux cas de Jousset).

1. A titre d'indications seulement seront citées les réactions non-folliculaire associées à de rares follicules et débordant ces follicules.

2. Je ne donne que les noms des auteurs des observations principales (Voir la bibliographie).

On rattache à ces néphrites des lésions plus légères ou parcellaires : néphrites monosymptomatiques albumineuses simples de Léon Bernard, Castaigne (ou albuminurie permanente des tuberculeux) ; albuminurie pré-tuberculeuse de J. Tessier et albuminurie intermittente cyclique le plus souvent matutinale pré-tuberculeuse ; albuminurie orthostatique des tuberculeux (J. Tessier, Chalier), néphrites hématuriques chroniques de Michaud (ou albuminurie hémorragique continue de Salomon) ; et peut-être des syndromes urinaires observés chez les tuberculeux : polyurie simple des tuberculeux de Robin, J. Tessier et David avec ou sans diabète phosphaturique (J. Tessier, Robin, Claude, Gouraud).

Réactions non-folliculaires associées à des lésions folliculaires : néphrites bacillaires aiguës avec des granulations miliaries (Castaigne et Lavenant) ; rein polykystique tuberculeux avec tuberculose sclérocasséeuse : Klippel (Soc. anat. 1893), Petit et Lorenzo (Soc. anat. 1901, p. 616), Curtis et Carlier (1906).

SÉREUSES.

POLYSÉRITES bacillaires atypiques de Landouzy (1901, 1902-1903, 1903-1904).

PÉRIVISCÉRITES ASSOCIÉES FIBREUSES, Landouzy (1901), Gilbert, Jeanselme (1904), Horeau (1905-1906), Poncet et Leriche (1907).

PÉRIVISCÉRITES ISOLÉES : Pleurésies aiguës et subaiguës sérofibrineuses non-folliculaires, Landouzy (1883 à 1901) prouvées par l'inoculation (Landouzy), et la reproduction expérimentale (Péron 1896), Pleurites adhésives (Landouzy). Pleurites scléreuses et symphyses pleurales (Landouzy, 1883-1884, Cornil, 1888, Péron, 1896).

Péricardites sérofibrineuses et adhésives, Landouzy (1888), Chappé, élève de Barbier (1903). Symphyses péricardiques (Landouzy, 1891, Oettinger et Braillon, 1904, Poncet-Moynet, 1904, L. Thévenot, 1905) démontrées par la clinique et les faits de passage anatomiques (symphyses avec rares follicules de Weill et Baussin, Mouisset et Boutavant, Thomescu et Gracoski, etc.).

Péritonites fibreuses atypiques (Hanot et Gilbert, Péron, Lejars).

Symphyse péricardo-périhépatique (Gilbert et Garnier).

Périhépatite (Hanot et Gilbert).

Périgastrite (Labadie-Lagrave et Deguy).

Périsplénite (Jeanselme), démontrée par l'inoculation (Legendre et Philibert), par l'expérimentation (Bezancon et Philibert).

ENDOCARDITES. — Dans les faits de Potain, Teissier (1894), de Hanot, de Barbier (1907-1908), dans les thèses et observations lyonnaises de Chambelland et de Verdeau (1902), Malmonté (1905), Thévenot (1905), Minel (1906), Rhenter (1907), etc... il n'y a que des arguments cliniques en faveur de l'origine bacillaire des cardiopathies ;

au contraire dans les faits suivants, les preuves bactériologiques et expérimentales accumulées démontrent sans contestation possible que le bacille de Koch peut créer toute la série des endocardites aiguës et chroniques, secondaires et primitives, isolées ou associées à de la péricardite, à de la myocardite, à de l'aortite et autres sérites :

Endocardite aiguë, végétante et ulcéreuse, secondaire des phtisiques, prouvée par la constatation directe du bacille (G. Lion, 1892, Londe et Petit, 1894, Leyden (4 cas), 1896, Ferrand et Rathery, 1903), par l'inoculation (Londe et Petit, 1894, Étienne, 1898, Poncet et Dor, 1901, Landouzy et Gougerot, 1907), par la reproduction expérimentale (Michaëlis et Blum, 1898, Poncet et Dor, 1902, Léon Bernard et Salomon, 1904).

Endocardite aiguë, fibrineuse, plastique, secondaire des phtisiques prouvée par la constatation directe des bacilles (Cornil et Aguerre, 1899).

Endocardite aiguë primitive, végétante, nodulaire, puis adhésive, devenant chronique fibreuse, démontrée pendant la vie par la constatation du bacille circulant dans le sang, puis à l'autopsie par la constatation directe du bacille (Braillon et Jousset, 1903 (1)) et par l'inoculation (Oettinger et Braillon, 1904, Landouzy et Gougerot, 1907 (2), Barbier et Laroche). Reproduction expérimentale par Léon Bernard et Salomon (1904). La démonstration est donc complète pour cette forme, la plus intéressante de toutes.

Endocardite chronique, scléreuse, sténosante. Le rétrécissement mitral dit congénital, et qui en effet relève exceptionnellement de l'hérédotuberculose (Hanot et Gilbert, Landouzy), peut être parfois le résultat d'intoxication lente tuberculinique (Potain et Teissier, Landouzy); plus souvent il semble la séquelle d'une endocardite bacillaire plus ou moins latente de la première enfance (Landouzy et Gougerot, Barbier), la nature bacillaire de ces endocardites étant démontrée par l'inoculation (Landouzy et Gougerot).

Endocardite mitrale chronique « à processus fibrocalcaire intense chez un phtisique fibreux » démontrée par la constatation de bacilles de Koch (Lortat-Jacob et Sabaréanu, 1904).

AORTITES aiguës végétantes, démontrées par l'inoculation (Etienne

1. Le cas confirmatif que M. Vaquez cita à la même séance de la Société médicale le 3 juillet 1903 était une association de lésions folliculaires (un petit tubercule) et non-folliculaires.

2. LANDOUZY ET GOUGEROT. Endocardites bacillaires, infantiles, *Presse médicale*, 7 nov. 1908, p. 714, n° 90. Deux sur quatre cas observés en une année à la crèche de la Clinique Laënnec ont tuberculisé le cobaye : Le premier cas était une endocardite bacillaire aiguë, granuleuse, fibrineuse, non-folliculaire, secondaire à une tuberculose cavitaire, terminée par une granulie péritonéale et par une méningite séreuse congestive avec exceptionnelles granulations. — Le deuxième cas était une endocardite primitive, nodulaire, fibrineuse, non-folliculaire aiguë, avec septicémie bacillaire, sans tubercules ni granulations miliaires.

1898), reproduites expérimentalement sans artifices par L. Bernard et Salomon (1904).

Aortites chroniques et dilatations anévrysmales (Poncet et Chalier 1907), suspicion clinique appuyée sur la connaissance des aortites aiguës.

ARTÉRITES aiguës (Hanot, Cornil), reproduites expérimentalement par Cornil et Chantemesse (endartérite de l'artère pulmonaire).

Artérites chroniques, artério-sclérose tuberculeuse, soupçonnée et signalée par Beneke (1879), par Ippe (1892) et sur des statistiques d'autopsies par Josserand (1893), qui en faisait une lésion indirectement tuberculeuse, due à une néphrite; cette hypothèse est confirmée suivant la même statistique par Pic et Bonnamour (1906). Au contraire, ces lésions sont interprétées comme une lésion toxinique par H. Martin et Teissier (Thèse, p. 95) et reproduites expérimentalement par Vismann avec des bacilles morts, par Thérèse avec la tuberculine.

PHLÉBITES démontrées grâce à la constatation directe du bacille par Chantemesse et Widal (1893), Vaquez, Sabrazès et Mongour; grâce aux inoculations par Lesné et Ravaut (1900) (3 cas sur 3, donc 100 0/0) et à la reproduction expérimentale par Lesné et Ravaut (1900).

MYOCARDITE : « C'est une localisation peu connue, et tout au plus cite-t-on chez des tuberculeux guéris, de l'arythmie persistante sans lésions d'orifice » (Vinay, 1905). Les lésions en sont très discutées : « Tandis que Barrabé (Thèse de Paris, 1878), Charles Dupuy (Thèse de Paris, 1893), insistent sur la dégénérescence grasseuse de la fibre musculaire, Palhier (Thèse de Paris, 1890), remarque plutôt la diminution de la striation jointe à l'infiltration de granulations pigmentaires autour du noyau; d'autres auteurs signalent comme lésion prédominante la myocardite segmentaire de Renaut et Landouzy. Plus récemment, Norris G. W. (*The American Journal of the medical Sciences*, 1^{er} oct. 1904, p. 649-660), étudiant 41 cas, trouve 10 fois la myocardite interstitielle chronique, 9 fois la dégénérescence parenchymateuse, 5 fois la dégénérescence grasseuse, 3 fois l'atrophie brune », division trop tranchée entre les lésions parenchymateuses et interstitielles; d'ordinaire la myocardite est diffuse et mixte : Raviart (*Arch. de Méd. Exp.*, mars 1906), Rosenstein, Carpenter (dans ces deux derniers cas qui ont trait à des enfants, la myocardite était intense et détermina la mort subite). Chez l'adulte les lésions sont plus discrètes. Sur 24 phtisiques N. Fiessinger, se mettant à l'abri des artifices de préparations histologiques, constate une « légère myocardite interstitielle à forme périfibraire et périfasciculaire, légère méso et péri-artérite, congestion marquée... Malgré la longue durée de la tachycardie, il est exceptionnel de déceler une altération évidente de la fibre musculaire », même dans les cas de mort subite. Dans certains cas néanmoins, on décèle de la dégéné-

rescence graisseuse, le gigantisme nucléaire et l'hyperplasme, lésions des plus minimes (N. Fiessinger, nov. 1906, *Arch. de Méd. Exp.*, p. 791). Ce n'est qu'exceptionnellement que l'on trouve des lésions graves. Rosenstein, Carpentier et Guido Sotti : Myocardite à type hémorragique (1904). La pathogénie de ces lésions n'est pas encore nettement fixée. Peut-être la toxémie complexe du tuberculeux peut-elle créer des lésions légères diffuses. Ces lésions légères ont été reproduites expérimentalement par N. Fiessinger sur des animaux tuberculisés, alors que les animaux tuberculinisés conservèrent un myocarde sain. Avec Fiessinger, nous croyons donc plutôt à l'action locale du bacille par ses endotoxines que par ses toxines solubles ; nous nous appuyons sur les faits connus au rein, au foie, etc., sur les associations de lésions non-folliculaires et folliculaires dans les myocardites scléro-caséuses de Pic et Cade, Smith, Raviart et Caudron, sur les formes de transitions à follicules de plus en plus rares, dans les myocardites scléro-tuberculeuses de Brehmer, Brucker, Sænger. La rareté des lésions non-folliculaires myocardiques s'expliquerait par la résistance du tissu musculaire.

ARTHRITES : Ostéo-arthropathies bacillaires atypiques de Landouzy, appelées « rhumatisme tuberculeux » par Poncet (1897) et ses élèves, Bérard, Destot, Mailland, Mouriquaud, Patel, Dor, Leriche... Soupçonné par Bonnet (1845), par Charcot (1853), nettement signalé par Lebert, puis par Gübler dans la thèse de son élève Poewel (1874), par Landouzy (1886), il a été repris et développé par Poncet qui, par ses nombreux travaux, a donné à la question l'essor que l'on sait (1897 ; 1903 à 1908). Cette question a été l'objet de travaux nombreux et de discussions encore pendantes : Dieulafoy et Griffon, J. Teissier, Galliard, Bezançon, Auclair, Barbier, Hutinel, Mauclaire, Broca, Milian, Delbet, Souques, Triboulet...

Les variétés sont multiples :

Poly-arthrites aiguës et subaiguës, congestions fluxionnaires et transitoires, bénignes, secondaires des tuberculeux (Lebert, Gübler, Landouzy (1886) Poncet (1897), ou primitives Landouzy (1887-1902), Poncet (1902-1903), Péchiné (1903).

Oligo-arthrites aiguës et subaiguës tenaces (Landouzy, Poncet).

Mono-arthrites aiguës, subaiguës et chroniques avec épanchement, hydarthrose (Landouzy, Poncet, Dieulafoy et Griffon, Broca).

Arthrites plastiques ankylosantes, mono-arthrites et poly-arthrites ankylosantes (Poncet et Leriche, 1902), spondylose rhizomélisque de Marie (Poncet, Pic et Bombes de Villiers) ; ostéo-malacie partielle, suivie d'hyperostose ankylosante (Poncet et Leriche), spondylose vertébrale, cyphose hérédito-traumatique ou maladie de Kümmel (Poncet).

Poly-arthrites chroniques déformantes (Poncet, 1897 ; J. Teissier), rhumatisme nouveau, « pseudo-goutteux ».

Ostéo-arthropathies hypertrophiantes pneumoniques de Marie (Poncet et Alamartine, 1907).

Arthrites sèches, séniles, déformantes et raréfiantes, ostéo-porose *Morbus coxæ senilis* (Poncet, 1903 ; Milian).

Arthropathies juvéniles (?) : tarsalgie des adolescents, scoliose, genu valgum, coxa vara, hallus valgus (Poncet). Luxations progressives des poignets (maladie de Madelung), luxations spontanées de la clavicule.

Arthralgies simples.

PÉRIARTHrites. Synovites : kystes poplités (Poncet, Astier). Bursite, sous-scapulaire, synovite tubéreuse fibreuse, simulant des corps étrangers articulaires (Kœnig et Riedel, Coudray (1)). Lipomes arborescents intra-articulaires (J. Müller, Kouzmine, Poncet, 1907). Rétraction de l'aponévrose palmaire (Poncet et Perdrizet, (1904). Myalgies.

La démonstration bactériologique n'a été faite que pour quelques cas exceptionnels et la plupart de ces faits n'ont pour preuves que les coïncidences cliniques. Aussi beaucoup d'auteurs contestent-ils les affirmations de Poncet.

Les arguments cliniques sont : les statistiques de coïncidence, « le balancement souvent incontestable entre les accidents pleuro-pulmonaires et articulaires : rhumatisme tuberculeux provoqué par la suppression accidentelle de la toux et de l'expectoration chez un phtisique cavitaire » (Poncet, Rondet, Hugot) ; la résistance au traitement salicylé ; la « transformation d'arthrites manifestement rhumatismales en arthrites tuberculeuses typiques avec fongosités et suppuration » (Poncet, Maucclair, Broca, Martin...)

Les preuves bactériologiques se comptent encore. Jamais on n'a pu déceler directement le bacille dans les liquides articulaires ou dans les coupes : (Poncet et Leriche), les inoculations positives de liquides articulaires sont exceptionnelles : Dieulafoy et Griffon 1903, (un cas de polyarthrite aiguë fébrile mobile et regressant rapidement, laissant une monoarthrite d'un genou avec un gros épanchement dont le liquide ponctionné en période apyrétique tuberculise deux cobayes, guérison rapide de cette hydarthrose) ; Patel, 1901 (un cas de rhumatisme polyarticulaire secondaire à une phtisie) ; Poncet et Dor (trois cas (?) ; Milian, 1907 (inoculation du liquide d'une « arthrite sèche » coxo-fémorale) ; Delbet et Cartier, 1908 (double arthrite sèche chronique des genoux avec déformation des extrémités articulaires et craquements douloureux, épanchement dans un seul des genoux, avec hernie de la syno-

1. La forme scléreuse de l'ostéo-arthrite tuberculeuse, décrite par Kœnig et Riedel sous le nom de synovite tubéreuse, simulant les « arthrophytes simples » et donnant « des corps étrangers intra-articulaires » Coudray, (Congrès français de chirurgie, 1872), est le plus souvent typique histologiquement. Exceptionnellement, le tissu tuberculeux manque, « la lésion se réduit à un tissu scléreux sans rien d'histologiquement caractéristique ».

viale). Des lésions expérimentales analogues ont été exceptionnellement obtenues par Courmont et Dor, par S. Arloing. Les expériences de Courmont et Dor publiées en 1891 à la Société de biologie ne citent que des arthrites fongueuses typiques, mais, lors des communications de Poncet, Dor rappela à la Société nationale de médecine de Lyon le 5 mars 1900, que « sur des lapins, en faisant dans les veines des injections d'une tuberculose atténuée, ils ont produit, au bout de cinq mois, des arthrites dans différentes articulations. Très généralement, ces arthrites affectaient la forme de tumeurs blanches; cependant quelques articulations contenaient des grains rhiziformes, d'autres enfin uniquement un liquide séreux. Il y a donc un type de tuberculose expérimentale qui correspond au type clinique de M. Poncet ». Dorne dit pas si l'examen histologique a été fait (*Lyon médical*, 1900, p. 406, n° 12, 25 mars). D'autre part, « à l'autopsie de lapins vaccinés contre l'infection tuberculeuse par des injections répétées de cultures homogènes, S. Arloing a trouvé, une fois, une arthrite fongueuse bénigne et une autre fois, des synovites hydropiques sans la moindre trace de lésions spécifiques ». (D'après Poncet, Soc. méd. hôp., 24 juillet 1908) (expériences inédites).

Des preuves bactériologiques indirectes ont été données : production d'arthropathies chez des tuberculeux sous l'influence du traitement avec la lymphe de Koch (Lannelongue, 1890, Poncet); réapparition des arthropathies par l'injection de tuberculine ou réaction locale. (Poncet, Milian, deux cas); bacillémie au cours de la polyarthrite (Jousset, Gy).

La pathogénie de ces arthrites est encore des plus discutée : toxémie complexe, tuberculinémie, action bacillaire locale ? cette dernière est seule prouvée dans quelques cas exceptionnels.

En résumé, quelques-unes de ces arthrites sont seules démontrées : polyarthrites aiguës, hyarthroses, oligoarthrites et monoarthrites ankylosantes. Tous les autres faits ne sont encore que probables, leurs preuves se réduisent aux seules coïncidences cliniques, c'est dire que la démonstration est incomplète et que la réserve s'impose (1).

1. Les discussions persistent très vives et Broca peut soutenir que dans les cas démontrés « l'absence de spécificité anatomique n'est pas prouvée ». En effet les trois meilleures preuves du « rhumatisme tuberculeux » sont : 1° la transformation en tumeur blanche; 2° la réaction locale à la tuberculine; 3° l'inoculation positive du liquide au cobaye; or ces preuves n'ont été fournies que pour des cas où l'examen histologique n'a pu être fait. Les lésions étaient-elles non folliculaires; ce que veut Poncet, ou bien existait-il des follicules, « granulie discrète », dont l'évolution ultérieure a formé la tumeur blanche, qui ont déversé dans le liquide les quelques bacilles virulents pour le cobaye, qui ont réagi après injection de tuberculine comme réagit localement toute tuberculose; c'est ce que croient Bard et ses élèves J. Pallard et Lasserre, ce qui nous ramènerait « par un détour à l'observation de Laveran » ? On ne peut trancher avec certitude, puisque l'examen histologique a manqué dans tous ces cas cités et que les trois sortes de preuves peuvent s'appliquer aussi bien à des lésions non-folliculaires que folliculaires. Toutefois bien que l'on connaisse des lésions folliculaires bénignes curables très passagères, telles que

VAGINALITE séreuse (Hydrocèle) et Poncet et Duc (1903), Horand (1908) suspectée sur des arguments cliniques. — Pachyvaginalite et hématoécèle (Poncet et Causseret, 1904).

POUMONS. — PNEUMONIES *catarrhale, fibrineuse, caséuse*, non-folliculaires, démontrées par les faits de passage, par le siège péricuberculeux dans des lésions folliculaires, par la présence de bacilles et les inoculations. (Cornil), reproduites expérimentalement par Thaon (1885) en faisant inhaler à des cobayes des crachats pulvérisés. Dans les lésions pneumoniques non-folliculaires des cobayes morts du douzième au quinzième jour, Thaon a pu colorer des bacilles.

CONGESTIONS *aiguës de la typho-bacillose reproduites expérimentalement* (Yersin, Gougerot).

Congestions pulmonaires, spléno pneumonies, splénisations. Landouzy et Queyrat (1886), Barbier (1906), « mais sans encore la preuve de l'inoculation » (Barbier). Dans un cas de congestion pulmonaire des lobes moyen et inférieur sans lésions folliculaires trouvée à l'autopsie d'une péritonite tuberculeuse avec tubercules scléreux anciens du sommet, j'ai pu colorer le **bacille** dans les alvéoles en réaction « épithéliale » et congestionnées.

BRONCHITES *aiguës, bronchites chroniques, dilatations des bronches, pneumonies chroniques*, Landouzy (1885), *bronchite fibrineuse* (moules bronchiques) Hirschkowitz, 1904 (deux cas).

EMPHYSEME PULMONAIRE. — Landouzy, Hirtz (1878) affirmés par des statistiques cliniques et anatomiques, par les transitions anatomiques et la **reproduction expérimentale** chez le cobaye (Bezançon et Philibert).

LARYNX. *Laryngite catarrhale.* « Inflammation catarrhale simple » de Cornil, Jaccoud, Hanot, Legry.

TUBE DIGESTIF :

ESTOMAC. — Les bacillooses non-folliculaires de l'estomac sont parmi les moins connues des tuberculoses atypiques.

Les *gastrites* des tuberculeux furent pourtant signalées par les premiers phthisiologues : Broussais, Louis, Andral, Lebert. Mais peut-être, disent Cornil et Ranvier, a-t-on pris trop souvent pour elles des altérations cadavériques. On n'a pas encore démêlé le chaos des gastrites des tuberculeux et leur pathogénie n'est pas définie. Sont-ce des gastrites banales chez les tuberculeux, des gastrites cachectiques ? Sont-ce des lésions toxiniques tuberculeuses ? Sont-elles dues à l'action directe des

le lichen scrofulosorum, tout ce que nous savons de la pathologie générale des bacillooses non-folliculaires s'accorde mieux avec l'hypothèse de Poncet et de ses élèves.

bacilles rares et isolés ? les faits intermédiaires de gastrite entourant des ulcérations tuberculeuses (Balzer) peuvent le faire penser. On a insisté surtout sur l'importance clinique pronostique et thérapeutique de ces gastrites et l'on reste pauvre en documents anatomiques et bactériologiques. La thèse de Marfan (1887) est le meilleur travail sur cette question si difficile, que la thèse de Du Pasquier (1903) vient de reprendre. Marfan décrit avec soin la *gastrite terminale* des phthisiques. La muqueuse est congestionnée, épaissie, mamelonnée avec parfois des érosions ponctiformes (gastrite ulcéreuse) et avec des végétations polypiformes (gastrite vilieuse ou papillaire); infiltration cellulaire d'abord intertubulaire puis sous-glandulaire, tuméfaction homogène des cellules glandulaires avec souvent dilatations des tubes glandulaires et même formations kystiques. Aujourd'hui que l'on sait que les bacilles tuberculeux ne sont détruits qu'à la longue par le suc gastrique, on peut accuser les bacilles déglutis d'être la cause de ces gastrites, certaines au moins de ces gastrites seraient donc dues à l'action locale des bacilles.

A la suite de la démonstration des bacillooses atypiques dans la plupart des tissus, on a étudié les lésions gastriques des tuberculeux à ce point de vue. Dans deux mémoires d'importance majeure: la thèse d'Arloing (1903) sur la tuberculose de l'estomac, et l'article de Ricard et Chevrier (1905) sur la tuberculose du pylore, on trouve des observations de lésions typiques et atypiques. Ricard et Chevrier insistent sur les réactions diffuses du tissu lymphoïde, sur les larges scléroses du pylore qui entourent les ulcérations tuberculeuses sur la périgastrique « simple ». Il existe des lésions sans follicules: Arloing décrit de petites ulcérations signalées aussi par Hanau; « ce sont, dit Arloing, de « petites ulcérations ponctiformes » que l'on rencontre dans la tuberculose miliaire ou dans les processus d'ordre toxique. Toujours très nombreuses, elles sont surtout abondantes au pylore; on aperçoit de petites abrasions superficielles de la muqueuse ou de petites nécroses, ne dépassant pas la couche glandulaire et souvent encore recouvertes par l'escharre qui forme un coin brunâtre ou noirâtre, quelques glandes ont disparu ou ont été simplement abrasées; autour une réaction inflammatoire à peine marquée et c'est tout », on note çà et là des endartérites et endophlébites avec périvasculite qui peuvent aller jusqu'à la thrombose. Semblables aux autres ulcérations d'origine microbienne décrites par Gandy, « elles n'ont rien de tuberculeux », autrement dit la lésion « tubercule » y fait défaut. Arloing les croit « d'origine tuberculeuse, dues à la *toxémie bacillaire* » ou toxituberculides. D'après Louis, il se développerait parfois sur la muqueuse stomacale des tuberculeux « des ulcérations se rapprochant du type de l'ulcère simple ». Des auteurs plus récents ont admis aussi que l'ulcère simple peut se rencontrer chez les phthisiques. Lebert a trouvé sept fois des

ulcères simples et six fois les cicatrices spéciales consécutives. A vrai dire, ce sujet demande de nouvelles recherches... » (Cornil). Ces ulcérations, identiques d'aspect à l'ulcère rond, n'ont rien de tuberculeux au point de vue anatomique, sauf la présence de ganglions caséotuberculeux.

Avec Poncet et Leriche l'idée de bacilloses non-folliculaires de l'estomac indépendantes de toutes formations tuberculeuses gastriques s'affirme (Acac. de Méd., 23 mai 1905). Par la clinique ils soupçonnent la tuberculose d'être à l'origine des *scléroses muqueuses et sous-muqueuses* qui donnent les syndromes anatomo-cliniques des *linites plastiques* (1), généralisées, diffuses ou nodulaires, les *sténoses du pylore*, et les tumeurs fibreuses (Leclerc et Villard). Ces faits semblent être le plus souvent des tuberculoses primitives ou prédominantes de l'estomac, alors que les faits qui précédaient n'étaient que des épiphénomènes chez des phthisiques avancés. Cette forme fibreuse de Poncet est « caractérisée par un tissu conjonctif plus ou moins adulte, parfois encore infiltrée de quelques traînées embryonnaires; il occupe surtout la sous-muqueuse dont il triple et quadruple l'épaisseur, il peut aussi infiltrer et dissocier la couche musculaire : le fait est surtout fréquent au niveau du pylore », il n'y a pas de follicules. La démonstration de ces faits n'est encore basée que sur les coïncidences cliniques et sur des analogies. Aussi ces faits, manquant encore des preuves bactériologiques, ont-ils l'été dernier (1908), soulevé à la Société de chirurgie et à la Société médicale des Hôpitaux de Paris de vives discussions et de nombreuses contradictions.

En résumé de nombreuses lésions non-folliculaires, gastrites congestives, érosives, ulcéreuses, papillaires, etc..., des ulcérations identiques à l'ulcère simple, des linites, et sténoses du pylore ont été signalées chez les tuberculeux. Les faits démontrés sont très peu nombreux, leur pathogénie est mal élucidée, les arguments ne sont encore que cliniques et anatomiques. La constatation directe du bacille, les inoculations positives, la reproduction expérimentale manquent.

INTESTIN GRÊLE. — *Rétrécissement fibreux* : Quénu et Judet (1902), lésions tantôt folliculaires, tantôt non-folliculaires; « la nature curative semble étouffer et même faire disparaître toute trace de lésions bacillaires primitives » mais n'étaient-ce pas des lésions d'emblée non-folliculaires? Les observations de Quénu ont été confirmées par Lejars, Poncet, Bérard et Leriche (1904), Bérard et Patel, Poncet et Leriche.

GROS INTESTIN. — Tuberculome hypertrophique cæcal de Bouilly (1888), Darier (1890), Pilliet et Hartmann (1891), tuberculome hypertrophique des côlons, Bezançon et Lapointe (1898), néoplasies « inflam-

1. Déjà suspectée par Hanot et Gombault, 1882.

matoires du côlon pelvien », Cavaillon et Bardin (1907). Retrécissement tuberculeux du rectum, Toupet et Hartmann (1894), Sourdille (1895 et 1896). La plupart de ces néoplasies scléreuses sont à la fois typiques et atypiques, c'est-à-dire que les lésions non-folliculaires atypiques sont parsemées de rares follicules. Parfois pourtant dans certaines de ces tumeurs et retrécissements fibreux coliques, les lésions sont uniquement non-folliculaires (Alamartine, 1908).

A la faveur d'arguments cliniques, on a encore incriminé la tuberculose dans les entérites aiguës et chroniques ce que les anciens appelaient le « catarrhe banal » des phtisiques (Hanot); dans l'entérocolite muco-membraneuse (Léon Bernard et Mosny, Borreil, 1903); dans les invaginations chroniques (Poncet et Leriche).

GLANDES SALIVAIRES. — Inflammations non-folliculaires (Klippel et Lefas, Aievoli). Hypertrophie chronique et indolente des glandes lacrymales et salivaires ou « maladie de Mickulicz », simple hypothèse basée sur la seule coïncidence clinique dans un cas personnel et l'association de tuberculose dans un cas ancien de Mickuliez et deux cas d'Abadie.

PANCRÉAS. — Dégénérescences granuleuses et graisseuses aiguës (Klippel 1897, Gilbert et Weil, 1902). Pancréatites chroniques (Carnot). Dégénérescence caséuse massive non-folliculaire (Carnot). Infiltration lymphoïde diffuse ou lymphome tuberculeux (Carnot). Scléroses hypertrophiques ou atrophiques (Klippel, Carnot, 1897) reproduites expérimentalement par Carnot par les inoculations de bacilles et les injections *locales* de tuberculine. Productions scléro-kystiques ou kystes du pancréas (Carnot). Adénome ou épithélioma au milieu de la sclérose bacillaire (Carnot). Atrophie lipomateuse ou scléro lipomateuse (Carnot).

GLANDES VASCULAIRES INTERNES.

CORPS THYROÏDE. — Scléroses et lésions dégénératives décrites par Roger et Garnier, et que, en l'absence de follicules et de bacilles, ces auteurs croient d'origine toxiniennne (1898).

Adénome et goitre soupçonnés d'origine tuberculeuse par Poncet et Leriche (1905), d'après des statistiques cliniques et le fait anatomique d'hypertrophies thyroïdiennes autour de quelques tubercules thiroïdiens typiques. Ni constatation de bacille, ni inoculation (Leriche).

CAPSULES SURRÉNALES. — A l'autopsie des tuberculeux on a signalé, des surrénalites nodulaires hyperplastiques (Letulle), des adénomes (Letulle, Pilliet, Oppenheim: *So. Anat.*, 1900), des hémorragies (Arnaud, *Archives gén. de méd.*, juillet 1900), de « l'atrophie » (Orth. Simmonds *Virchow's Archiv.*, 1902, p. 172) de l'amylose (Léon Bernard et Bigard 1906). Atrophie dégénérative (Claude et Gougerot, 1907-1908).

Le type habituel a été décrit par Léon Bernard et Bigart 1906.

« C'est une *sclérose* à point de départ vasculaire, qui se manifeste à l'origine par une simple ectasie capillaire et aboutit à la formation d'un véritable tissu fibreux lobulant la glande ; elle est surtout manifeste dans la substance corticale, mais peut envahir la substance médullaire » Ils'y ajoute une lymphocytose inconstante, des « modifications cellulaires, caractérisées essentiellement par les signes anatomiques de l'hypoépinéphrie ; celle-ci peut aller jusqu'à l'atrophie complète des cellules dans le cas de sclérose intense ». Mais ce processus général comporte des zones partielles d'hypérépinéphrie qu'il ne faut pas confondre avec l'hyperplasie nodulaire. La sclérose atrophique a été **reproduite expérimentalement** par Oppenheim et Lœper avec la chloroformobacilline d'Auclair en injections locales (1903).

TESTICULES. — Atrophie dégénérative (Claude et Gougerot, 1907).

HYPOPHYSE. — Scléroses et lésions des cellules nobles (Garnier et Thaon, 1905 ; Claude et Gougerot, 1907).

TISSU LYMPHOÏDE

AMYGDALES. — *Hypertrophie lymphoïde* soupçonnée bacillaire par Pilliet, affirmée par Lermoyez (1894), démontrée par Dieulafoy et Marion grâce aux inoculations (1895). *Amygdalites scléreuses*, Labbé et Lévi-Sirürgue (1900).

GANGLIONS. — *Hypertrophie lymphoïde ou lymphadénome tuberculeux*. — Berger et Bezançon (1899), Broca (1902), **reproduit expérimentalement** chez le chien par Bezançon. *Lymphadénie tuberculeuse généraliséesans leucémie* (adénie de Trousseau) ou avec lymphocytémie (Berger et Bezançon (1899), Sabrazes et Duc lion, P. Courmont, Tixier et Bonnet, Prodi (1903), Biuc liu (1903), Zuppinger (1904), Musser, Concetti, Rispal (1906), Weil et Lesieur (1907)... etc.

Scléroses. — Cornil, Bezançon, **reproduites expérimentalement** par Milian (1906).

Calcification. — Cornil.

Périadénites scléreuses, sclérolipomateuses, lipomateuses, dont quelques faits d'adénolipomatose de Launois et Bensaude, démontrés par les transitions anatomiques, M. Labbé et Ferrand, Tuffier...

RATE. — *Splénites aiguës* : splénomégalies congestives « indépendantes de lésions spécifiques de l'organe » Landouzy (1884), Hénoc'h, Bezançon. Splénites aiguës hémorragiques avec rares follicules associés et nécroses étendues (Achard et Castaigne) ou kystes remplis de caillots fibrineux (Quénu et Baudet).

Splénites chroniques. — Splénomégalies avec anémie (Simon, 1906).

Transformation myéloïde autour des tubercules typiques, étudiée chez le cobaye par Dominici et Duval, Courcoux et Ribadeau-Dumas, retrouvée chez l'enfant dans la rate et les ganglions, associée à des tubercules typiques et de la sclérose splénique : « la tuberculose peut

créer dans les organes lymphoïdes des réactions qui rappellent jusqu'à un certain point les processus histologiques de la leucémie myélogène ou de certaines tumeurs adénoïdes », syndromes spléno-ganglionnaires tuberculeux (Ribadeau-Dumas, *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, août 1907, p. 349).

Splénites scléreuses. — Cirrhose hypertrophique scléreuse, Malassez, Jeanselme et Weil (1904), Achard et Weil (1906), Blondin (1905), Paris et Salomon (1906) démontrée par une **inoculation** positive de Blondin et la **reproduction expérimentale**, Paris et Salomon (1906).

SYSTÈME HÉMATOPOIÉTIQUE. — *Chlorose*, Landouzy (1888).

Anémie pernicieuse. — Pater et Rivet, M. Labbé et Agasse-Lafont (1908).

MUSCLES : *Lésions dégénératives et scléreuses*, altérations des muscles chez les phthisiques, Klippel (1887). *Myosite scléreuse* primitive avec follicules rares, Delorme, Reverdin (1891), Lanz et de Quervain, (1893), Cadiot, Gilbert et Roger (1893); *sclérose sans follicules*, Durante (1902), démonstration par les transitions histologiques (Cornil et Durante), par la **constatation directe du bacille** (Durante).

Myosite aiguë interstitielle, démontrée par la **constatation de bacilles** nombreux dans un cas de Jolly (1898) et par l'**inoculation** dans un cas où les bacilles manquaient (Durante, 1902).

OS : On ne trouve guère signalées que des lésions non-folliculaires associées à des lésions folliculaires au cours des ostéo-arthropathies et ostéites tuberculeuses.

Cornil cite des chondrites, ulcérations et proliférations hypertrophiques des cartilages; des fongosites ostéo-articulaires non-folliculaires que retrouvent Lannelongue, Cazin; des médullites inflammatoires banales que confirment Kiener et Poulet, Poncet; de l'ostéomyélite bacillaire hyperostosante; de l'ostéomalacie partielle (Cornil, Soc. anat. 1896).

On peut ajouter :

Les périostoses formant des *exostoses* (Mauclaire, Mailland, 1902, Lortat-Jacob et Aubourg, 1908);

Les déformations osseuses acquises « pseudo-rachitisme tardif » (Poncet et Alamartine, 1907); desquelles il faut rapprocher les exostoses ostéogénétiques congénitales dues à la dystrophie tuberculeuse (Heymann, Brun in thèse de Poumeau, 1895, Polaillon et Lejars, Roger, Lortat-Jacob et Sabaréanu, 1895), troubles dystrophiques que Lesieur vient d'observer expérimentalement, « rachitisme congénital dans une famille de cobayes nés de mère tuberculeuse » (1907).

L'ostéite infiltrée diffuse de Nélaton (1836), la caries carnosa de Kœnig ou tuberculose charnue de Mauclaire « facile à confondre avec un

sarcome épiphysaire central », la carie sèche de Virchow-Volkmann ou ostéite atrophiante si bien étudiée par Demoulin (*Archives gén. de méd.*, 1894), complètes souvent dans les tuberculoses atypiques, sont le plus souvent histologiquement folliculaires et typiques (1) mais quelquefois ces lésions sont non-folliculaires. « Dans ces cas d'ostéo-arthrite sèche ou carie sèche de Volkmann étudiés par notre maître Démoulin, dit Cazin, et dans un certain nombre de cas étudiés par d'autres auteurs, les résultats de l'examen microscopique ont été négatifs au point de vue de la recherche des éléments caractéristiques de la tuberculose. »

UTÉRUS. — Tuberculose inflammatoire de l'utérus (Gaston Cotte, 1907).

MAMELLE. — Mastites noueuses (Poncet et Leriche à propos d'une malade de Vallas, 1905). Adénomes du sein (Delbet, Poncet et Leriche), simple suspicion clinique.

URÈTHRE. — Tuberculose hypertrophique et sténosante chez la femme (Hartmann et Lecène, 1907). Tumeurs goutteuses du penis, indurations plastiques des corps caverneux soupçonnée par Poncet et Leriche à propos d'une malade de Leclerc et Beutler 1905

OËIL. — D'après les seules données de la clinique, on a décrit des « tuberculoses inflammatoires de l'œil » (Dor, *Lyon médical*, 25 novembre 1906 et Congrès d'ophtalmologie, mai 1906) : Les tuberculides, les tuberculoses et les paratuberculoses oculaires ; Poncet et Dor (Académie, 1906) ; iritis (Dor, Fonsagrives Leriche) ; conjonctivites et kératites (Landouzy et exemples réveillés par des ophtalmo-réactions) ; sclérites. Peut-être certains cas du syndrome anatomo-clinique appelé maladie de Mickuliez relèvent-ils de la bacillose ? Dor cite encore : migraine ophtalmoplégique de Charcot. Névrite donnant le zona ophtalmique, atrophie du nerf optique analogue à l'atrophie tabétique...

OREILLE. — D'après les seules données de la clinique, on a décrit des « otites sèches d'origine tuberculeuse, avec ankylose de la chaîne des osselets tuberculeux. Rhumatisme tuberculeux ankylosant de la chaîne des osselets, tympanite adhésive précoce, sclérose auriculaire primitive des jeunes aboutissant à la surdité complète » Aristide Malherbe. *Lyon Médical*, 3 mars 1907, n° 9, p. 405 avec note de Poncet ; Marnat, « complications oculaires auriculaires, etc., du rhumatisme tuberculeux ankylosant à forme spondylorhizomélique. » Thèse de Lyon, 1905-1906.

Telle est la longue liste des localisations bacillaires non-folliculaires dans l'économie. Ces localisations sont isolées ou associées : elles sont chroniques ou aiguës. Les complexes aigus revêtent souvent la forme de toxi-infection généralisée avec bacillémie et la localisation

rénale, cardiaque ou méningée n'est qu'une majoration dans un état complexe : telles sont les bacillémies de Jousset avec néphrite : (le rein a été presque exclusivement touché, parce que cherchant, à débarrasser l'organisme des bacilles circulants, il a eu à souffrir du passage des bacilles dans ses glomérules et tubuli) ; telles sont les bacillémies de Braillon et Jousset, Oettinger, avec endocardite prédominante. On peut citer encore la forme subaiguë de phtisie septicémique de Landouzy et Læderich, où les déterminations étaient multiples : pulmonaires et pleurales, cutanées (érythème noueux, érythème polymorphe), périostées (nodosités fibreuses du crâne et des coudes) articulaires et périarticulaires (hygromes prérotuliens), endo et périocardiques ; l'observation II de Landouzy et Gougerot, septicémie bacillaire du nourrisson avec localisations endocarditiques, pulmonaires et méningées. Toutes ces septicémies bacillaires sont rattachées par d'insensibles transitions à la typho-bacillose de Landouzy, bacillémie aiguë sans localisations anatomo-cliniques prépondérantes.

Dans cette réunion de faits disparates d'origine tuberculeuse et qui n'ont de commun que leur structure non-folliculaire, la démonstration de la nature bacillaire est loin d'être égale, on ne saurait trop le répéter et je l'ai montré en faisant suivre chaque fait des preuves qui l'affirmaient : Beaucoup de ces faits n'ont en leur faveur que des arguments cliniques ; quelques-uns sont démontrés sans contestation, grâce à la constatation du bacille, à l'inoculation au cobaye, ou à la reproduction expérimentale : néphrites, pleurites, endocardites, phlébites, aortites aiguës, périsplénites et splénites, monoarthrites subaiguës ou chroniques avec hydarthrose... C'est servir la cause générale des tuberculoses atypiques que de « tracer des lignes de démarcation entre le vrai et le faux, le certain et le possible, le connu et l'inconnu ».

Il faut donc distinguer les bacillooses non-folliculaires affirmées par la seule clinique et qui sont encore hypothétiques, — et les bacillooses non-folliculaires prouvées par la constatation directe du bacille, les inoculations positives, la reproduction expérimentale, dont il n'est plus permis de douter.

CONCLUSIONS. — Malgré sa longueur, cette liste est, sans doute, incomplète, elle montre que les BACILLOSES NON-FOLLICULAIRES EXISTENT DANS TOUS LES TISSUS ET ORGANES. Embrassant presque toute la pathologie tuberculeuse, elle prouve assez, par le nombre et la diversité des lésions, la GÉNÉRALITÉ DE L'ATYPIE HISTOLOGIQUE DE LA BACILLOSE. SON EXTRÊME VARIÉTÉ ET SA FRÉQUENCE.

La démonstration de la nature bacillaire de ces affections nous permet avec Landouzy de reviser les anciens cadres nosographiques et nous force à rattacher à la bacillose maintes affections et localisations

bacillaires que l'on avait prétendu être des entités morbides. De cette démonstration des bacilloses non-folliculaires, dit Landouzy, « sortira cette vérité, pour laquelle je plaide depuis quinze ans, à savoir qu'à bien analyser les faits, il n'y a guère plus de maladies de la peau qu'il n'y a de maladies de la moelle ou de maladies des reins et du foie ; que partout il s'agit de détermination, de localisations, infectieuses ou toxiques (acquises ou héréditaires) se faisant tantôt sur le névraxe, tantôt sur la peau, tantôt sur les reins ou sur le foie » (1891).

Les travaux modernes prouvent que parmi ces causes toxiques et infectieuses, la tuberculo-bacillose est l'une des plus fréquentes.

- PROCESSUS GÉNÉRAUX NON-FOLLICULAIRES DUS AU BACILLE DE KOCH

De tous ces faits, on peut conclure que le bacille de Koch est capable de provoquer presque toutes, sinon toutes, les réactions inflammatoires(1), depuis les modes les plus aigus jusqu'aux formes chroniques :

Réactions bacillaires inflammatoires aiguës non-folliculaires ;
réaction phlegmasique ; congestion et hémorragie, infiltrats lympho-conjonctifs et lymphoïdes ; dégénérescences cellulaires et nécrose caséuse.

Rare est la *réaction phlegmasique*, d'ordinaire elle n'est qu'ébauchée : quelquefois elle s'affirme par l'œdème, l'exsudation séreuse, la polynucléose ; l'hyperémie (lupus aigus non-folliculaires atypiques (1), ulcérations atypiques de la peau et des muqueuses) (2). Ces réactions phlegmasiques sont reproduites expérimentalement par des injections massives de bacilles et surtout par la tuberculinisation de lésions tuberculeuse chroniques (Jarisch, Kromayer, Virchow, Unna, Strauss).

Les réactions aiguës et suraiguës sont plus souvent caractérisées par l'hyperémie et la *congestion* vasculaire intense : (lésions inflammatoires et congestives de la typhobacillose ; congestions localisées aiguës des hépatites passagères précirrhotiques, des lupus érythémateux. La nature bacillaire de ces processus congestifs est prouvée par l'inoculation (Gougerot), et la reproduction expérimentale ébauchée chez l'homme (de Beurmann et Gougerot), chez l'animal (Gougerot et Laroche). Cette congestion peut aller jusqu'à l'*hémorragie* : (purpura... prouvé par les réactions tuberculiques de Mosny). Ces réactions congestives existent seules ou sont associées à des infiltrations cellulaires, à des dégénérescences parenchymateuses.

Le mode le plus fréquent des inflammations bacillaires aiguë interstitielles est l'*infiltration lympho-conjonctive et lymphoïde* : réaction conjonctive des cellules fixes et des cellules endothéliales : tuméfaction basophile du protoplasma et du noyau, mise en évidence des prolongements et de la tendance plasmodiale originelle, karyokinèse et multiplication des cellules conjonctives, résorption inflammatoire des fibres élastiques et des fibres collagènes, d'où résulte un réticulum

1. Cas personnel, n° 74.

2. Cas personnel, n° 64.

collagène plus ou moins ténu, transformation des cellules conjonctives en cellules lymphoïdes ; exocytose et diapédèse des cellules lymphoïdes du sang et de la lymphe, de quelques globules rouges et de rares polynucléaires ; réaction macrophagique des cellules fixes et endothéliales ; vascularites basophiles ; exosérose minime d'ordinaire ; formation de leucocytes aux dépens des mononucléaires et clasmatocytes, mort et dégénérescence des éléments trop atteints. Dans les tissus mésodermiques avec parties *différenciées* (tissu collagène, muscle, os... etc.), l'inflammation conjonctive bacillaire s'accompagne (suivant la loi commune à toutes les inflammations : Dominici), d'atrophie et de dégénérescence des parties différenciées, la partie indifférenciée de la cellule détruisant les parties différenciées, c'est l'*atrophie proliférative*, la Wucheratrophie des Allemands. Les exemples de ces réactions lymphoconjonctives sont nombreux : hépatite interstitielle aiguë, néphrite diapédétique, lymphadénomes bacillaires cutanés, toutes les sérites..., érythèmes noueux, etc...

En même temps que le tissu interstitiel réagit, les éléments parenchymateux *épithéliaux* dégénèrent, après avoir quelquefois tenté de réagir en s'hypertrophiant ou même en se multipliant. Ils subissent des *dégénérescences* variées ; les plus fréquentes sont la tuméfaction trouble, la dégénérescence granuleuse et granulo-graisseuse, la nécrose de coagulation. Ces dégénérescences sont multiples, presque toutes ont été observées : dégénérescences muqueuses des catarrhes bacillaires, etc... Les lésions épithéliales sont presque toujours diffuses (lésions congestives et dégénératives généralisées des viscères dans les typho-bacilloses, lésions dégénératives localisées des néphrites, des hépatites aiguës). Tantôt ces dégénérescences sont légères, tantôt elles sont intenses, les éléments épithéliaux détruits disparaissent et seule reste l'infiltration interstitielle.

Parfois, éléments interstitiels, leucocytes, et éléments épithéliaux, tout est frappé de *dégénérescence* et de *nécrose* brutale et intense (méningite et méningo-encéphalite de Gougerot, myélite de Dana et Hunt). Affirmée par la constatation du bacille, cette nécrose peut aboutir à la caséification sans intermédiaire de cellules épithélioïdes, elle est donc atypique. Les exemples sont nombreux : pneumonies et broncho-pneumonies caséuses démontrées par la constatation directe du bacille, l'inoculation (Cornil et Ranvier), par la reproduction expérimentale (Thaon) : granulations atypiques (Alquier, Gougerot), démontrée par la preuve du bacille. Cette nécrose presque toujours associée à une réaction cellulaire interstitielle est parfois isolée (Pilliet, Gougerot).

Le bacille de Koch reproduit donc la plupart des réactions inflammatoires aiguës, il ébauche même la réaction phlegmasique (1). La

1. La bacilliose aiguë revêt des formes multiples, septicémie de la typho-bacilliose de Landouzy (Bacillémie de Jousset), pyohémie à abcès multiples « chauds » (obser-

nature bacillaire de ces lésions aiguës est le plus souvent facile à affirmer, car elles sont riches en bacilles, la constatation directe du bacille est donc fréquente; l'inoculation est presque toujours positive; la reproduction expérimentale a été obtenue pour la plupart d'entre elles.

Inflammations bacillaires chroniques non-folliculaires : congestion, infiltration lympho-conjonctive et lymphoïde, scléroses, hyperplasies et dégénérescences.

La *congestion* est plus rare que dans les inflammations aiguës (lupus érythémateux, érythème noueux...).

L'*infiltration lympho-conjonctive* et *lymphoïde* est encore dans les bacillooses chroniques la forme la plus fréquente des réactions des tissus mésodermiques; sa formule est la même que dans l'inflammation aiguë, sauf une moindre exosérose et une évolution plus complète des éléments conjonctifs: formation de plasmazellen. Ce sont les mêmes réactions des cellules fixes, *diapédèse* des cellules lymphatiques, *résorption des produits de différenciation cellulaire* par atrophie proliférative, congestion, vascularites, *néoformation* de capillaires, etc... (2). Les exemples en sont innombrables: ce sont toutes les inflammations interstitielles non-folliculaires chroniques (hépatite, néphrite, épiploïte, etc...) Leur nature bacillaire est le plus souvent facile à démontrer soit par la constatation directe, soit surtout par l'inoculation; l'infiltrat lympho-conjonctif est la lésion non-folliculaire la plus facile à reproduire expérimentalement.

Les infiltrats lympho-conjonctifs et lymphoïdes deviennent souvent scléreux; les cellules conjonctives élaborent des fibrilles collagènes et élastiques, les grands et moyens mononucléaires se fixent ou repassent dans la circulation.

Les variétés des scléroses tuberculeuses sont nombreuses:

Scléroses hypertrophiques (chéloïdes cutanées, cirrhoses glandulaires du foie).

Scléroses atrophiques (cutanées, cirrhoses hépatiques et rénales, kraurosis vulvaires).

Scléroses avec œdème (éléphantiasis).

vation personnelle suivie dans le service de M. de Beurmann), etc.; abcès tuberculeux localisés « chauds » (Marfan et Oppert, Achard).

2. Dans les **Séreuses**, les réactions sont identiques à celles du tissu conjonctif interstitiel, mais il s'y ajoute deux réactions qui leur sont plus particulières: l'exudation séro-fibrineuse et le dépôt de fibrine sur les parois (plèvres, méninges, endocarde, etc.). On notera donc la même série d'inflammation suraiguë phlegmasique avec polynucléose (pleurésies, méningites) où la congestion peut aller jusqu'à l'hémorragie (hémothorax, hémorragie méningée); d'inflammation aiguë lympho-conjonctive avec épanchement séro-fibrineux lymphocytaire; d'inflammation chronique, « scléroses »; dégénérescences fibrinoïdes des fausses membranes, leur fragmentation granulo-graisseuse, la calcification, etc... Les preuves, pour chacun de ces processus, ont été données aux localisations sur les différentes séreuses.

Scléroses lipomateuses (adénolipomatoses, périviscérités sclérolipomateuses ; amyotrophies pseudo-hypertrophiques).

L'organisation fibro-conjonctive des exsudats se fait, suivant le processus général (isolé par Cornil) des réactions conjonctives : macrophagie et libération endothéliale, mobilisation des cellules mésodermiques et formation de néocapillaires, sécrétion des fibres collagènes par les cellules conjonctives.

La preuve de la nature bacillaire des scléroses est souvent des plus difficiles à donner, car dans ces lésions chroniques les bacilles sont rares et sans doute atténués ; la recherche des bacilles sur coupes reste presque toujours infructueuse, l'inoculation n'est pas toujours positive, la lésion pouvant être « déshabillée » ; la meilleure preuve est la reproduction expérimentale, elle a été maintes fois donnée aux reins et surtout au foie.

La réaction des tissus n'est que par exception uniquement interstitielle, presque toujours les parenchymes sont atteints, épithéliums sécréteurs de glandes, épithéliums des conduits excréteurs, épithéliums de revêtement et épithéliums de reproduction. Les éléments *parenchymateux* épithéliaux ont plus souvent que dans les formes aiguës le pouvoir de réagir en s'hypertrophiant et en se *multipliant*, cette réaction a parfois jusqu'à l'*adénome* (hépatite nodulaire et *adénome* du foie, hépatite parenchymateuse diffuse de Gilbert), mais d'ordinaire après cette courte phase de réaction les éléments épithéliaux *dégénèrent* :

Ces dégénérescences sont très variées et multiples :

Les plus fréquentes sont la tuméfaction trouble, la dégénérescence granuleuse, albuminoïde (glandes, foie, rein, etc.) ; la dégénérescence granuleuse et la stéatose (foie) ; la nécrose de coagulation complète ou incomplète avec ses multiples variétés.

Plus rares sont : la tuméfaction transparente acidophile du protoplasma qui aboutit à la nécrose acidophile ; la dégénérescence incolore du protoplasma et la nécrose hématoïde ; la nécrose vacuolaire du protoplasma avec fragmentation du noyau ; la dégénérescence hyaline ; l'atrophie pigmentaire ; atrophie épithélioïde ; la transformation glycogénique : tous processus que nous avons notés au foie et que l'on peut retrouver sur d'autres parenchymes. On peut encore citer : les dégénérescences muqueuses des épithéliums cylindriques (bronchites, entérites...), la dégénérescence colloïde et la dégénérescence aqueuse et vacuolaire des cellules nerveuses (méningo-encéphalo-myéélite...) les surcharges pigmentaires (foie, peau), les dégénérescences cornées (tuberculides cutanées) et ses multiples variétés.

Les éléments conjonctifs, quoique plus rarement que les éléments épithéliaux, peuvent être atteints de dégénérescences : dégénérescence hyaline des fibres conjonctives et des parois vasculaires, et leur dégénérescence amyloïde ; dégénérescence érythrophile des cellules

des plasmazellen et leur dégénérescence muqueuse ; dégénérescence cireuse des fibres musculaires, etc.

Les produits pathologiques subissent eux aussi secondairement des dégénérescences et la nécrose : dégénérescence fibrinoïde, fragmentation granulo-graisseuse, etc.

La *nécrose totale* sans caséification et la caséification sont les termes ultimes du processus destructif (tuberculides papulo-nécrotiques, etc...)

La calcification s'ajoute fréquemment aux processus destructeurs et scléreux torpides.

La plupart de ces dégénérescences ont été démontrées bacillaires, parfois grâce à la constatation directe du bacille par Jousset aux reins, par Gougerot au foie et à la peau, plus souvent grâce aux inoculations au cobaye par Jousset avec les néphrites et par moi-même avec la stéatose hépatique et l'amylose (tuberculides cutanées). La plupart ont été reproduites expérimentalement, aux reins par Léon Bernard et Salomon, au foie par Péron, à la peau par Gougerot et Laroche. Bouchard et Charrin, Calmette ont reproduit la dégénérescence amyloïde.

Ces divers processus élémentaires s'intriquent, se mélangent à doses inégales, les réactions interstitielles étant surtout hyperplastiques, les réactions épithéliales surtout dégénératives.

Les réactions interstitielles et épithéliales sont presque toujours associées. Souvent l'une d'elles semble prédominer au point de paraître seule exister (néphrites, hépatites), mais ce n'est que par exception que la réaction est uniquement interstitielle ou épithéliale, presque toujours les lésions sont mixtes quoique à des degrés inégaux (1).

Résorption et régénération. — La *résorption* des infiltrats bacillaires est parfois totale et complète sans cicatrice (lichen scrofulosorum). Le plus souvent il reste une cicatrice scléreuse où les éléments épithéliaux et différenciés ont disparu.

Toutefois les phénomènes de *régénération cellulaire* ne sont pas rares : régénération des cellules conjonctives et de leurs parties différenciées (fibres collagènes et élastiques, fibres musculaires, os, etc...), régénération des cellules épithéliales.

Quelquefois on observe l'*hypertrophie compensatrice* (foie, rein).

Mais plus souvent il y a *transformation*, par exemple régression canaliculaire des trabécules hépatiques, dilatations kystiques, etc., ou *substitution histologique* d'un tissu à un autre, par exemple d'un épithé-

1. Mention spéciale doit être de l'inflammation bacillaire dans les tissus avasculaires (épithélium de la cornée et cartilage), les réactions sont surtout l'hypertrophie des cellules, multiplication karyokinétique, rarement amitotique, souvent œdème intercellulaire, résorption des substances différenciées, dégénérescences variées des produits différenciés. Les tissus avasculaires enflammés sont très souvent envahis par les leucocytes et souvent pénétrés par le tissu conjonctif enflammé avec formation de néocapillaires (valvules du cœur, etc...).

lium pavimenteux stratifié à un épithélium cylindrique simple, dans les bronches et alvéoles tuberculeuses, (Ménétrier).

Hypertrophies et Néoplasies. — L'irritation bacillaire est parfois à l'origine de proliférations cellulaires qui peuvent devenir monstrueuses.

Néoplasies mésodermiques : fibromes (Landouzy et Lœderich et cas personnels), lipomes (Delbet, Poncet et Leriche), ostéome, sarcoïdes et fibrosarcome (cas personnel), lymphosarcoïde (cas personnels), lymphadénomes ganglionnaires (Berger et Bezançon), cutanés (cas personnel).

Néoplasies épithéliales : adénomes (Delbet, Claude, Poncet et Leriche), adéno-épithéliomes, papillomes cutanés muqueux et viscéraux, leucoplasie (Danlos et cas personnels), épithéliomatose (Audry et cas personnels).

Atrophies. — Enfin, on peut voir des atrophies localisées de presque tous les organes : *atrophies simples* reliées par tous les intermédiaires aux scléroses atrophiques des glandes et aux atrophies associées aux dégénérescences... etc. (exemple : atrophie simple des testicules, Claude et Gougerot) ; des atrophies généralisées de certains systèmes anatomiques ou de tout l'organisme ; véritables dystrophies tuberculeuses, cachexie tuberculeuse apyrétique avec foyer très petit et torpide de tuberculose (cas personnels).

CONCLUSION. — *Les processus généraux élémentaires de la bacillose sont donc multiples* et il suffit de se souvenir de la série des chapitres : Inflammation et Réactions élémentaires du *Traité de Cornil et Ranvier* (I page 55), de la série des processus généraux de Chantemesse et Podwyssotsky, pour s'assurer que le bacille de Kock est capable de créer toutes les réactions des inflammations en général. Ces réactions non-folliculaires sont analogues ou identiques aux réactions des tissus provoquées par d'autres germes que le bacille de Kock, rien histologiquement n'indique la tuberculose puisque le follicule tuberculeux y est absent.

Ainsi se trouve vérifiée une fois de plus cette loi de pathologie générale sur laquelle j'ai entendu mon maître Landouzy revenir si souvent, à savoir qu'un même germe — ici le bacille de Koch — peut créer tous les processus anatomiques, qu'une lésion peut être créée par des causes multiples. Une lésion ne peut donc être spécifique, puisqu'elle n'est fonction que du mode d'action du germe pathogène ; la spécificité lésionnelle ou anatomique n'existe plus en tuberculose ; il n'y a de spécificité que la spécificité causale.

POLYMORPHISME DES RÉACTIONS BACILLAIRES ABSENCE DE SPÉCIFICITÉ HISTOLOGIQUE DU FOLLICULE

(*Importance doctrinale et pratique.*)

L'absence de spécificité histologique découle du polymorphisme des réactions bacillaires.

L'étude de nos trois exemples : foie, peau, système nerveux ; ces deux revues, l'une des tuberculoses atypiques dans les différents organes et tissus de l'organisme, l'autre, revue des processus généraux de la tuberculose, prouvent assez l'existence des bacilloses non-folliculaires et le POLYMORPHISME INFINI *symptomatique et anatomique des réactions de l'organisme au bacille de Koch*. Il est donc certain que le bacille de Koch crée non seulement des follicules, lésions que les classiques prétendaient « spécifiques », mais encore toutes les lésions anatomiques connues « non spécifiques », non-folliculaires, donc atypiques.

C'est là une première raison de nier la spécificité histologique des lésions tuberculeuses, du follicule tuberculeux.

L'étude des maladies tuberculoïdes vient encore détruire la spécificité histologique du follicule : car elle nous montre que d'autres agents que le bacille de Koch peuvent créer le follicule le plus tuberculoïde. Cornil et Babès, Ribbert, Darier... ont signalé le fait à propos de l'enkystement des corps étrangers. Unna a cité la structure tuberculoïde et folliculaire de suppurations cocciennes cutanées, j'en ai retrouvé quelques exemples dans les folliculites, acné et furonculoses chroniques, certaines de ces lésions simulaient les papulonécrotiques tuberculeuses cliniquement et histologiquement, la présence de follicule tuberculoïde en semblait la preuve. J'ai pu démontrer leur origine coccienne par les cultures et les auto-inoculations (1). De nombreux auteurs ont montré que la syphilis pouvait créer les follicules les plus tuberculoïdes (Unna, Darier), et Nicolas et Favre viennent à nouveau d'y insister, montrant quelles déplorables erreurs pouvait susciter la structure tuberculoïde des syphilides tertiaires (2). Le bacille de Hansen crée rarement le follicule, pourtant le fait est incontestable (3).

1. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, novembre 1907, p. 677.

2. Nicolas et Favre : Cellule géante et follicule syphilitique. *Annales des maladies vénériennes*, juin 1907, p. 401.

3. Orth. *Berliner Kl. W.*, 1902.

Les mycoses déterminent fréquemment le follicule tuberculoïde et la plus fréquente des mycoses, la sporotrichose, donne des follicules identiques aux follicules bacillaires, c'est un point sur lequel nous avons insisté à plusieurs reprises (1).

Cette double constatation : existence de lésions tuberculeuses non-folliculaires, existence de lésions folliculaires non tuberculeuses, nous amène à nier la spécificité du follicule. En effet, en face d'une réaction non-folliculaire, lésion banale d'apparence dira-t-on comme autrefois qu'elle n'est pas d'origine tuberculeuse ? non, puisqu'il est démontré que le bacille de Kóch peut créer des réactions non-folliculaires identiques à celles de toutes les autres inflammations. En face d'une lésion parsemée de follicules « tuberculeux » pourra-t-on affirmer comme autrefois qu'elle est tuberculeuse ? non puisque les cocci, le treponeme de Schaudum, le sporotrichum Beurmanni créent des follicules identiques au follicule bacillaire.

Il n'existe donc pas de type histologique unique et exclusif de la bacillose et le type histologique du follicule tuberculeux avec ou sans cellule géante, ne doit plus être maintenu, avec la valeur absolue que lui donnèrent beaucoup d'auteurs : *le follicule, quelle que soit sa variété, ne peut rester le critérium de la nature bacillaire d'une lésion ; 1° parce qu'il est des bacilloses sans follicules ; 2° parce qu'il est des follicules sans bacillose.*

CONCLUSION. — *Les manifestations bacillaires sont extrêmement polymorphes.* — L'HISTOLOGIE SEULE EST INCAPABLE D'AFFIRMER LA NATURE BACILLAIRE d'une lésion, elle ne peut donner qu'une *présomption*. LA NATURE BACILLAIRE NE PEUT ÊTRE DÉMONTRÉE QUE PAR LES MÉTHODES BACTÉRIOLOGIQUES QUI METTENT EN ÉVIDENCE LE GERME TUBERCULEUX, SEULE CARACTÉRISTIQUE DE LA MALADIE. *Le follicule tuberculeux n'a aucune spécificité.*

Ce sont là des données d'importance pratique considérable et leur méconnaissance a été la cause d'erreurs innombrables : on a refusé à la bacillose ce qui lui appartenait, et cela « au détriment des particuliers et des communautés, au grand dommage du pronostic, de la thérapeutique et de la prophylaxie. » On a rapporté à la bacillose ce qui ne lui appartenait pas, parce que certains malades avaient l'aspect de tuberculeux et des lésions histologiques folliculaires. On a condamné injustement à la tuberculose des malades atteints de syphi-

1. De Beurmann et Gougerot : Sporotrichoses hypodermiques, *Annales de Dermatologie*, nov. 1906, p. 865. Sporotrichoses tuberculoïdes, *Annales de Dermatologie*, aout, sept., oct., nov. 1907, p. 497, 603, 635, planche IV et figures 7 à 26. Sporotrichoses expérimentales. Société médicale, octobre 1907 et Sporotrichose du rat., Société médicale, 22 et 29 mai 1908, figures 2 et 5... etc.

lis, de sporotrichose, qui, en raison de ce diagnostic inexact, n'ont pu bénéficier des traitements si puissants anti-syphilitiques et antimycosiques (1)...

L'importance pronostique, thérapeutique et prophylactique du diagnostic de tuberculose est trop évidente pour qu'il faille insister. Maintes fois j'ai entendu mon maître, le professeur Landouzy, répéter : « En pathologie générale, ce qu'il nous importe de considérer, à nous autres médecins préoccupés de prophylaxie et de thérapeutique, c'est, en somme, peut-être moins la localisation que la nature de la maladie, moins sa manière de se montrer que sa manière de venir ; c'est moins encore l'aspect symptomatique de la localisation morbide que sa nature ; c'est moins l'effet que la cause (2) » (1891, p. 484). Et parmi toutes ces causes, la tuberculose est une des plus importantes à reconnaître et à combattre, car « la tuberculose est devenue un des plus grands dangers qui menacent les individualités et les sociétés. »

1. Je pourrais citer des exemples nombreux de ces erreurs cliniques et anatomiques si préjudiciables aux malades. Je rappelle seulement les syphilides cutanées prises pour des tuberculoses (Nicolas et Favre), les sporotrichosiques de Ravaut et Civatte, de Josset-Mourre.

2. L. Landouzy. *Revue de médecine*, 1880, p. 1057. *Sérothérapies*, p. 483-484.

PATHOGÉNIE

DÉTERMINISME DES LÉSIONS NON-FOLLICULAIRES

Après avoir démontré l'existence des bacilloses non-folliculaires, après en avoir décrit les principales réactions, j'aurais cru ce travail incomplet si la question de pathogénie n'avait été soulevée. Pourquoi le bacille de Koch crée-t-il tantôt des follicules, tantôt des lésions non-folliculaires : infiltrations et scléroses, dégénérescences et hyperplasies ?

Longtemps on a cru avoir tranché cette difficile question, en admettant que les lésions non-folliculaires si différentes du schéma classique du tubercule et identiques aux inflammations banales, étaient dues à des processus surajoutées à la bacilliose et de nature non tuberculeuse ; c'était la doctrine ancienne de l'inflammation : les lésions non-folliculaires étaient dites « inflammatoires », pour les opposer aux tubercules dus au germe tuberculeux. Cette première théorie n'a pas résisté aux investigations précises de la bactériologie et s'il existe incontestablement des processus associés chez les tuberculeux, la plupart des réactions non-folliculaires, rencontrées chez ces malades, sont dues au bacille de Koch.

Lorsque dans les infections aiguës bactériennes, on eut mis en évidence le rôle des toxines solubles diffusibles secrétées par les microbes, on supposa, que les lésions folliculaires étaient dues au bacille de Koch et que les non-folliculaires étaient dues aux toxines. Ces dernières ne seraient donc qu'indirectement tuberculeuses : le bacille sécréterait dans un foyer viscéral, pulmonaire le plus souvent, des toxines solubles qui diffuseraient à distance, allant léser tel ou tel organe suivant leurs prédispositions ; cette théorie n'allait pas à l'encontre du dogme de la spécificité du follicule, il ne semblait pas étonnant que les lésions fussent dépourvues de follicules, puisqu'elles ne contenaient pas de bacilles et qu'elles étaient simplement dues aux toxines : ce fut la théorie toxinique. Ces lésions furent appelées toxi-tuberculides par les dermatologistes, para-tuberculeuses par Dieulafoy, para-bacillaires... Assimilant les toxines secrétées *in vivo* à la tuberculine de Koch sécrétée *in vitro*, on les dénomma encore lésions *tuberculineuses* ou *tuberculiniques*, pour les opposer aux lésions tuberculeuses, dues au

bacille. Cette théorie tuberculinique qui a joui d'une si grande faveur et que M. Poncet adopta, était fondée sur des analogies, sur des considérations *a priori* et non sur des faits, elle ne put être vérifiée expérimentalement; on doit maintenant, si non l'abandonner, du moins la resreindre singulièrement. Sauf pour les lésions congestives généralisées et les dégénérescences légères diffuses des bacilloses aiguës, sauf pour quelques lésions localisées : congestions viscérales (1) et érythèmes cutanés, sauf pour quelques névrites et peut être pour certaines scléroses légères extrêmement lentes, la théorie tuberculeuse ne saurait expliquer la plupart des lésions non-folliculaires.

Il a fallu se rendre à l'évidence que les lésions non-folliculaires, de même que les follicules, étaient dues à l'action directe du bacille agissant localement dans le tissu lésé. C'est la théorie des bacilloses localisées ou périlicilloses de Jousset. Elle a été nettement indiquée par Hanot et Gilbert, Lauth au foie, par Hauray, Darier à la peau, par Coffin aux reins; les recherches d'Auclair et de ses élèves sur les poisons adhérents du bacille de Koch sont venues lui donner un puissant appui, mais la démonstration complète n'en a été faite que par Jousset avec ses constatations directes de bacilles et ses inoculations de lésions humaines, par Léon Bernard et Salomon avec les injections de chloroformine et d'éthérine; nos observations humaines et expérimentales confirment une fois de plus cette doctrine.

Mais il reste à déterminer pourquoi le bacille crée des lésions non-folliculaires. On a incriminé les facteurs les plus variés : terrain et virulence, réaction élective de certains tissus, lésion antérieure du tissu envahi, voie d'apport, mode d'évolution. etc., la résistance du terrain, l'atténuation des bacilles ont surtout été invoqués; il sera facile de montrer par quelques exemples qu'aucun de ces facteurs ne suffit à créer la lésion atypique non-folliculaire, un seul facteur jusqu'ici négligé nous semble expliquer le déterminisme des lésions folliculaires : c'est le mode de dissémination des bacilles dans les tissus; mais il faut remarquer que pour être le facteur prépondérant, nécessaire et suffisant, ce facteur n'exclut nullement l'association d'autres causes : virulence des bacilles, terrain etc.. et ce sont sans doute ces facteurs secondaires qui règlent le mode de dissémination des bacilles.

Cette étude pathogénique a été faite en collaboration avec notre maître Léon Bernard qui, depuis 1903, s'est attaché à l'étude des tuberculoses non-folliculaires. Nos premiers travaux, poursuivis indépendamment l'un de l'autre, nous avaient amenés à la même conception pathogénique, nous avons voulu en refaire ensemble une fois de plus la démonstration et notamment mettre en évidence que l'hypothèse de la virulence des bacilles

1. Le professeur Bouchard a en effet retiré des toxines tuberculeuses, une ectasine ou poison vaso-dilatateur.

tant de fois invoquée pour expliquer la structure non-folliculaire des bacilloses était insuffisante.

Cette étude pathogénique s'appuie donc sur les travaux de mon maître Léon Bernard qui ont trait surtout aux tuberculoses du rein et du cœur sur nos propres observations humaines et expérimentales recueillies depuis quatre ans, qui ont porté surtout sur les bacilloses et tuberculoses aiguës généralisées, sur les bacilloses du foie, de la peau et du système nerveux. Dans toutes ces pièces nous avons systématiquement étudié sur les coupes en série la disposition des bacilles et leur mode de dissémination. Ces premiers travaux ont été complétés par toute une série d'expériences faites avec Léon Bernard sur la valeur de l'hypothèse de la virulence des bacilles : Ces expériences développées dans mon mémoire de médaille d'or ont été résumées à la Société de Biologie le 13 juin 1908. L'étude d'ensemble de la pathogénie des tuberculoses atypiques non-folliculaires a été l'objet d'un rapport à la Société de la tuberculose présenté par Léon Bernard le 11 juin 1908, discuté par MM. Villemin, F. Besançon, L. Renon, Darier, Küss, Gabriel Petit, Widal, enfin elle a été résumée au congrès de Washington en septembre 1908.

..

1

THÉORIES PATHOGÉNIQUES

I. — THÉORIE DE L'INFECTION SECONDAIRE, SON INEXACTITUDE. — Cette théorie, la première en date, attribuait non pas à la tuberculose, mais à des infections associées et secondaires, le développement des lésions non-folliculaires chez les tuberculeux ; elle incriminait les infections coccidiennes des cavernes ; les auto-infections et auto-intoxications, intestinales et autres, si complexes des tuberculeux. Cette théorie procédait du dogme que le bacille de Koch ne peut créer que des follicules ; elle reposait sur des faits mal observés : De nombreux auteurs ont démontré l'absence d'infection secondaire dans les pneumonies caséeuses (Fränkel, Straus, Thaon, Grancher, Hanot, Auclair). Halbron, dans sa thèse toute récente, est venu confirmer le rôle exclusif du bacille de Koch, et montrer que l'on avait exagéré le rôle des infections secondaires au cours de la tuberculose. Ces infections secondaires qui sont démontrées, dans les phlébites des phthisiques par exemple, n'expliquent qu'un petit nombre de faits (1). La théorie de l'infection secondaire doit donc être rejetée au moins comme théorie générale (2).

2^e THÉORIE TOXINIQUE OU TUBERCULINIQUE : SON INSUFFISANCE. — La théorie tuberculinique semblait tout expliquer : les toxines sécrétées

1. Beaucoup de phlébites de tuberculeux sont dues au bacille tuberculeux (Hirtz, Chantemesse et Widal, Vaquez, Sabrazès, Lesné et Ravaut).

2. L'association de processus non tuberculeux et de la tuberculose est d'autre part incontestable, notamment pour le foie où l'on sait la fréquence des cirrhoses alcoolico-tuberculeuses, cardio-tuberculeuses, etc.

par les foyers tuberculeux seraient entraînées dans la circulation et léseraient, au hasard de prédisposition morbide, tel ou tel tissu. Partant toujours du dogme que le bacille de Koch ne peut produire que des follicules, on opposait les lésions folliculaires dues au bacille de Koch et les lésions non-folliculaires dues à ses toxines solubles diffusibles. Cette conception rapprochait la tuberculose des autres maladies microbiennes, en l'envisageant comme une toxinfection, elle était édifiée au moment où de nombreux travaux mettaient en lumière le rôle des toxines diphtérique, tétanique. Mais en réalité, cette conception n'avait pour elle que des analogies, elle ne reposait sur aucun fait expérimental qui lui fût personnel et tous les faits cliniques, qui ont servi à la défendre, doivent être différemment interprétés.

Plusieurs observations cliniques ont été invoquées qui, disait-on, avaient la valeur de véritables expériences; on cite toujours ce cas de Chauffard, où des injections massives de tuberculine amenèrent chez un tuberculeux l'aggravation de symptômes brighthiques antérieurement constatés, et l'on prétend que ces lésions rénales sont dues à l'action directe de la tuberculine. Mais Brault a objecté que le cas de Chauffard était une dégénérescence amyloïde, ce que l'autopsie a confirmé. Même s'il y avait eu néphrite sans amylose, ce cas n'aurait pas prouvé que la néphrite était créée par la tuberculine. En effet on a toutes raisons de croire que la tuberculine n'a pas agi directement sur le rein, qu'elle n'a aggravé la lésion antérieure ou déterminé une lésion nouvelle qu'en provoquant une recrudescence de la bacillose, une multiplication des bacilles dans les foyers anciens, et une décharge bacillémique. La lésion rénale était due à l'action directe des bacilles disséminés mais non à la tuberculine injectée. Les aggravations de lésions humaines à la suite d'injections de lymphé de Koch ne sauraient donc servir à la théorie tuberculinique.

Des expériences multiples ont été tentées, auxquelles leurs auteurs attribuèrent une valeur démonstrative; aucune d'elles pourtant n'a pu reproduire, avec la tuberculine de Koch injectée seule, des lésions comparables aux réactions non-folliculaires de l'homme. Les anciennes expériences de Grancher, Martin et Ledoux-Lebard, de Dujardin-Beaumetz et de Dubief que l'on invoque toujours, n'ont pas de valeur démonstrative, puisque ces auteurs ont inoculé des bacilles atténués ou des bacilles morts. Les néphrites épithéliales avec amylose de Calmette, Guérin et Breton ont été obtenues par ingestion de bacilles tués (1907) et l'on a tout lieu de croire que ce sont les corps des bacilles qui ont agi sur le rein (1).

1. On ne peut soutenir que ces lésions expérimentales ne sont pas dues aux bacilles, parce qu'on ne retrouve pas dans la lésion de bacille colorable. En effet d'énormes quantités de bacilles peuvent être très rapidement résorbées et détruites, elles laissent des lésions où les bacilles sont exceptionnels ou absents, le fait a été démon-

Cette théorie n'a donc pour elle aucune preuve positive, au contraire, elle a contre elle ce fait capital, qu'avec la tuberculine seule, jamais on n'a pu reproduire des lésions non-folliculaires analogues aux lésions humaines, que ce soit avec la tuberculine de Koch ou avec la tuberculine sécrétée *in vivo* dans les sacs de collodion. On ne peut en effet rapprocher des lésions humaines les très minimes lésions expérimentales congestives ou nécrotiques obtenues à la suite d'injections répétées de doses massives de tuberculine; il suffit, pour s'en convaincre, de relire les protocoles d'expériences des auteurs, qui crurent apporter confirmation à la théorie tuberculinique, notamment les expériences de Carrière.

Ces lésions tuberculiniques expérimentales ont été surtout étudiées au rein et au foie.

Aux reins les injections de tuberculine répétées et massives n'ont donné entre les mains de Carrière que des lésions minimales : congestion, glomérulite et dégénérescence des cellules épithéliales. Jamais Carrière ne put obtenir ni dégénérescence graisseuse, ni amylose. L. Bernard et Salomon n'obtiennent des lésions légères qu'avec des doses massives, nullement comparables à ce que peut être la tuberculinurie de l'homme tuberculeux. Avec des doses faibles les lésions sont nulles ou insignifiantes : l'injection locale de tuberculine dans le rein ne produit que des nécroses et dégénérescences, qui ne diffèrent des lésions produites par un autre toxique, que par leur étendue.

Au foie, malgré des doses énormes et répétées, Carrière n'obtient que des congestions et des dégénérescences cellulaires minimales. Il importe de résumer les résultats des expériences si complètes de Carrière, pour montrer que les lésions tuberculiniques expérimentales du foie ne sont comparables ni aux dégénérescences et scléroses humaines, ni aux lésions expérimentales obtenues avec des inoculations de bacilles.

« Chez les animaux qui ont reçu des doses massives et chez ceux à qui on a injecté la tuberculine dans les séreuses (plèvre péritonéale) ou dans les veines, le foie est très volumineux, il a augmenté de poids d'une façon très notable, la consistance en est molle », et le parenchyme est devenu très friable, il est rouge brun, congestionné. — *Il n'y a que de la congestion.*

Chez les animaux dont la mort a été lente et qui ont reçu chaque jour 1, 2 ou 3 centimètres cubes de produits solubles (doses vraiment colossales), le foie est moins volumineux, plus pâle, plus résistant, les lésions histologiques sont minimales. « La topographie lobulaire n'est pas sensiblement modifiée » (sauf un seul cas, après une injection massive intra-veineuse). Le centre et la partie moyenne du lobule sont presque intacts, la veine sus-hépatique est dilatée, sans altération de ses tuniques, la radiation trabéculaire est très marquée, les capillaires sont dilatés, comprimant et aplatissant les travées cellulaires, parfois même ils se rom-

tré par Renaud, à la suite d'inoculations massives de cultures tuberculeuses dans l'encéphale et confirmé par nous.

pent, donnant lieu à de petits foyers d'hémorragies interstitielles. *Ce ne sont que des lésions congestives.*

« A la périphérie de certains lobules, des ilots de grandeur variable, troubles et moins colorés, forment une sorte de couronne irrégulière autour de l'espace de Kiernan » ; à leur niveau la radiation trabéculaire est moins nette, « les capillaires sont rétrécis, comprimés par les cellules augmentées de volume et comme tuméfiées. » Les cellules des « ilots troubles périportaux sont augmentées de volume et leurs contours sont à peine marqués. Leur protoplasma est granuleux trouble, peu coloré par l'acide picrique et l'éosine. Leur noyau volumineux a des contours mal limités, parfois irréguliers ; ils renferment un grand nombre de granulations » peu colorées par les colorants nucléaires (*tuméfaction trouble*). Au centre du lobule les cellules sont petites, aplaties, irrégulières, à contour toujours très marqué, le protoplasma est criblé de granulations énergiquement colorées ; elles subissent dans les cas très avancés une *nécrose spéciale* caractérisée par la fragmentation et l'état réticulé vacuolaire du protoplasma péri-nucléaire, par la dégénérescence fragmentaire et granuleuse des noyaux. Ces lésions sont minimales, très parcellaires, peu étendues. Donc malgré des doses énormes et répétées de 1 à 2 centimètres cubes, Carrière n'a jamais constaté *ni dégénérescence amyloïde, ni stéatose*. C'est à peine si avec l'acide osmique « quelques cellules renfermaient une émulsion de petites granulations ocre ».

« Le tissu conjonctif interlobulaire n'est pas sensiblement augmenté. » A peine note-t-on à la fin des intoxications prolongées une légère infiltration de cellules embryonnaires rondes prédominant « au niveau des espaces de Kiernan et plus particulièrement autour des artères hépatiques et de la veine porte », *on ne pourra jamais dire hépatite interstitielle*.

La veine porte n'est dilatée qu'à la suite de fortes doses intra-veineuses et la lésion se borne à une tuméfaction de l'endothélium. L'artère hépatique est un peu plus atteinte ; sa « tunique interne est souvent épaissie, l'endothélium prolifère en certains endroits » dans les intoxications aiguës (*endarterite*) ; au contraire, une « péri-artérite vulgaire » peu prononcée très légère, marque les intoxications chroniques. « Les canalicules biliaires sont absolument sains. » Ce sont des *lésions minimales observées dans toutes sortes d'intoxications chroniques*.

Malgré le contraste entre le peu de lésions obtenues et l'énormité des doses employées, Carrière conclut que la « tuberculine renferme des substances susceptibles d'entraîner des modifications profondes dans la structure du foie et des reins ». Ces citations prouvent au contraire que les lésions sont minimales et nullement comparables aux lésions humaines. J'ai tenu à refaire ces expériences d'intoxication tuberculinique : avec des doses faibles, quoique déjà très fortes pour le cobaye, je n'ai jamais pu obtenir des lésions valables, ni sclérose, ni dégénérescence. Il m'est donc impossible de conclure avec Carrière (1897) et les anciens auteurs, que les lésions d'hépatites tuberculeuses humaines sont des lésions toxiques. Tout prouve au contraire que ce sont des lésions dues à l'action locale du bacille. Même si ces expériences avaient réussi, il aurait fallu prouver qu'elles reproduisaient la toxémie de l'homme tuberculeux. Or Arloing et

Bancel ont montré que l'intoxication du tuberculeux était différente de l'intoxication expérimentale massive par la tuberculine ancienne de Koch (1904).

D'autres expériences furent tentées, qui devaient échapper à ces objections de principe, et l'on crut obtenir de meilleurs résultats avec l'intoxication par les cultures enfermées en sac de collodion et insérées dans le péritoine des animaux (méthode de Nocard). Cette intoxication, tout à fait comparable à la toxémie du tuberculeux, n'a pu reproduire des lésions non-folliculaires comparables aux lésions humaines. Si Ramond et Hulot ont, en 1900, obtenu au rein des « lésions marquées », des épithéliums, L. Bernard et Salomon n'ont obtenu que des lésions « beaucoup plus discrètes ». Au foie Ramond et Hulot notent que « les modifications du foie sont celles déjà décrites par Carrière; on observe en outre, surtout chez le lapin, une légère infiltration embryonnaire péri-portale, la formation de nodules également embryonnaires dans l'épaisseur du lobule. Quelques rares cellules du foie sont en voie de dégénérescence grasseuse » (p. 854). J'ai refait ces expériences: les lésions hépatiques obtenues sont trop minimes pour être retenues.

En résumé :

Jamais au foie on n'a pu, malgré les doses énormes injectées (2), malgré les artifices des sacs de collodion, reproduire des lésions non-folliculaires comparables aux lésions humaines.

Les lésions rénales à la suite d'injections de tuberculine ne sont pas plus probantes. Jamais Carrière n'a pu obtenir des dégénérescences épithéliales étendues, ni amylose, ni sclérose. Léon Bernard et Salomon concluaient à propos du rein: « L'action des produits tuberculeux diffusibles est éminemment banale et inconstante... les altérations du rein souvent nulles sont toujours légères, banales et variables... Si, laissant de côté les résultats de nos prédécesseurs, nous ne tenons compte que de nos observations personnelles, nous sommes obligés de remarquer combien sont relativement minimes les lésions rénales provoquées par les poisons diffusibles à action générale du bacille tuberculeux. » Pour le foie, notre conclusion est identique à la leur. Elle s'appuie sur la discussion des expériences anciennes et sur deux nouvelles séries d'expériences restées négatives: inoculations de tuberculine, cultures intrapéritonéales en sac de collodion.

La théorie tuberculinique des lésions non-folliculaires n'a donc pour elle que des analogies.

1. Ramond et Hulot. Action de la tuberculine vraie sur le rein. *Société de Biologie*, oct. 1900, p. 853.

2. Les doses de tuberculine injectées sont même si massives que l'on peut se demander, avec Strauss, si la glycérine du bouillon concentré de la tuberculine n'est pas le véritable agent des lésions que la tuberculine semble provoquer.

Aucun cas clinique ayant une valeur démonstrative n'a pu être donné.

Aucune expérience n'a pu reproduire avec la seule tuberculine des lésions non-folliculaires dégénératives et scléreuses comparables aux lésions humaines. Tous les faits cliniques et expérimentaux invoqués en faveur de la théorie tuberculinique peuvent être retournés contre cette théorie.

L'intoxication générale tuberculeuse, prouvée par tant de faits cliniques expérimentaux, ne saurait pourtant être mise en doute et M. Roger a « démontré expérimentalement l'existence de substances toxiques spéciales renfermées dans les tissus tuberculeux, indépendantes des poisons contenus dans le bacille ou dans le liquide de culture. » Si l'on nie que la toxémie suffise à elle seule à provoquer des lésions localisées profondes, il faut reconnaître qu'elle contribue au développement des bacilloses non-folliculaires, en se combinant à l'action locale des bacilles; la démonstration en est donnée par l'expérimentation et par les résultats de la technique de tuberculisation et tuberculinisation combinées qui, au foie et surtout à la peau, m'ont fourni des pourcentages supérieurs à ceux de la tuberculisation simple (1).

Si l'on restreint le rôle de l'intoxication tuberculinique dans le déterminisme des lésions non-folliculaires, il ne faut pourtant pas nier qu'elle ne puisse dans certaines conditions provoquer quelques lésions: La toxémie tuberculeuse, dont est fonction la gravité des tuberculoses aiguës et de quelques tuberculoses cachectisantes chroniques (3), suffit à expliquer leurs lésions congestives et dégénératives légères et diffuses, car ces lésions ont pu être reproduites expérimentalement avec la tuberculine. Peut-être doit-on encore rapporter à cette toxémie des congestions viscérales localisées, des érythèmes vésiculo-squameux, certaines névrites. Peut-être est-elle responsable des arthropathies fugaces du « rhumatisme tuberculeux » et de ces scléroses légères et diffuses, à développement extrêmement lent, comparables à celles des artério-

1. Chez l'animal, l'association d'intoxication tuberculinique aux inoculations de bacilles favorise le développement des bacilloses non-folliculaires: cette méthode associée m'a permis de reproduire en série les cirrhoses du foie, et, avec Laroche, la tuberculinisation combinée à la tuberculisation par frottis m'a donné souvent des pourcentages de 90 et 100 0/0 dans la reproduction expérimentale des tuberculides cutanées. L'intoxication générale tuberculinique insuffisante à elle seule à provoquer des lésions notables contribue donc à produire les lésions non-folliculaires, lorsqu'on l'associe à des inoculations de corps bacillaires; son importance prouvée par la clinique et l'expérimentation n'est donc pas à négliger.

2. Tuberculoses chroniques cachectisantes, où il existe un contraste frappant entre la cachexie intense inexplicée et le peu d'étendue des lésions à l'autopsie. J'en ai observé trois cas, particulièrement nets: la cachexie ne pouvait être expliquée que par un petit foyer tuberculeux souvent très ancien en l'absence de tout diabète, urémie, cancer, athérome, paludisme, etc.

scéléreux ; en effet, ignorant le mécanisme général des fluxions articulaires, il nous faut faire des réserves sur leur pathogénie chez le tuberculeux ; il est possible, probable même, qu'à la longue les toxémies complexes du tuberculeux finissent par léser les tissus au foie, aux reins, à l'endocarde, et par susciter une réaction lente du système conjonctif et des altérations épithéliales surtout aux reins, en raison de leur rôle dépurateur. Déjà nous disions, en 1906, après avoir affirmé la théorie bacillaire locale : « Est-ce à dire que la sclérose et la dégénérescence ne reconnaissent comme cause que l'action bacillaire locale ; que l'auto-intoxication tuberculeuse n'y prend aucune part. Il serait téméraire de l'affirmer. Ce n'est pas parce que le bacille de Koch produit ces lésions que d'autres facteurs n'y contribuent pas et peut-être les auto-intoxications complexes parties du foyer tuberculeux primitif, du tube digestif, dues aux déchets de la nutrition troublée et au mauvais fonctionnement des glandes vasculaires sanguines, et même les auto-infections ont-elles un rôle cirrhogène ? mais autant l'action sclérosante et dégénérative du bacille de Koch est sûre et démontrée, autant le rôle de l'auto-intoxication est encore obscur. »

3^e THÉORIE BACILLAIRE : SON EXACTITUDE, DÉMONSTRATION DE LA NATURE BACILLAIRE LOCALE DES LÉSIONS NON-FOLLICULAIRES. — Les lésions non-folliculaires sont dues au bacille tuberculeux, agissant localement par ses toxines adhérentes et par ses toxines solubles diffusant autour de lui ; la lésion atypique non-folliculaire contient donc le bacille de Koch de même que le follicule typique.

Cette théorie est plus ancienne qu'on le ne croit. Au foie Hanot et Gilbert l'ont émise à propos des cirrhoses tuberculeuses expérimentales chez le cobaye. Lauth disait textuellement dans la première conclusion de sa thèse (1887-1888) : « La tuberculose peut être une cause de cirrhoses ; elle agit par *irritation directe du parenchyme par les bacilles* ou par les tubercules. » Au rein « cette doctrine, en ce qui concerne au moins son énoncé, n'est pas nouvelle, dit M. Jousset. Déjà en 1890, Coffin l'avait faite sienne. Mais il semble que dans son esprit, comme d'ailleurs dans celui de ses contradicteurs, une confusion se soit établie entre les lésions avoisinant les tubercules microscopiques qu'on observe au cours de la granulie et la bacillisation diffuse et désordonnée de l'organe, entre les lésions pérítuberculeuses et les lésions péríbacillaires les seules que nous envisageons ici... » Mais malgré ces efforts, la théorie tuberculinique restait classique. De 1897 à 1904 Auclair dans une admirable série de travaux montrait que la tuberculose est avant tout une « maladie d'intoxication locale », et que les bacilles pour susciter les réactions des tissus agissent surtout par leurs poisons adhérents : éthérine et chloroformine ; cet auteur préparait le triomphe de la théorie bacillaire. Bientôt Haury et Darier l'admettent à propos

des tuberculides cutanées. Mais c'est aux observations humaines de Jousset, aux expériences de Léon Bernard et Salomon, de Jousset, que l'on en doit la démonstration aux reins; à MM. Jousset, Triboulet au foie; à Braillon, Jousset, Oettinger, Léon Bernard et Salomon à l'endocarde. Mes observations confirment une fois de plus ces auteurs.

En faveur de la théorie bacillaire locale, les preuves sont nombreuses : preuves négatives et preuves positives :

PREUVES NÉGATIVES :

Impuissance de la théorie des infections secondaires et des théories tuberculiniques ;

Impossibilité d'assimiler les lésions humaines aux lésions si minimales obtenues expérimentalement avec les injections de tuberculine, en raison des différences des conditions expérimentales et de la nécessité des doses massives et répétées pour obtenir des lésions chez l'animal : aucune lésion avec des doses faibles et moyennes de tuberculine ; lésions minimales avec des doses énormes.

Impossibilité de comparer la toxémie du tuberculeux et la tuberculinémie expérimentale (Arloing et Bancel).

Aucun expérimentateur n'a pu, avec les toxines diffusibles seules, reproduire les dégénérescences intenses et sclérotiques localisées. Les lésions produites par la tuberculine sont presque uniquement congestives et hémorragiques.

PREUVES POSITIVES :

1° Constatation directe des bacilles dans les lésions non folliculaires ;

2° Inoculations positives au cobaye ;

3° Reproductions expérimentales des lésions non folliculaires avec des bacilles virulents, avec des bacilles tués, avec les poisons adhérents d'Auclair.

Il faut ajouter les preuves que donnent les transitions histologiques entre les lésions folliculaires entourées de lésions atypiques non folliculaires, et les lésions atypiques dépourvues de tout follicule.

Il n'est pas inutile de donner la liste des faits les plus démonstratifs pour montrer que cette théorie (à l'encontre de l'hypothèse tuberculinique) repose sur des faits dûment constatés.

1° LES CONSTATATIONS DIRECTES DU BACILLE DANS LES LÉSIONS sont encore exceptionnelles, mais la recherche systématique du bacille dans les coupes donnent des résultats positifs de moins en moins rares, à mesure que des observateurs mieux avertis s'acharnent davantage à cette recherche. Les premières lésions atypiques où les bacilles furent trouvés sont les lésions des séreuses vasculaires. Dans le tissu fibrineux et lymphoïde non-folliculaire des endocardites végétantes secondaires des tuberculeux, G. Lion (*France médicale*, 1892), Londe et Petit (*Archives générales de méd.*, 1894), Leyden (*Deutsche med. Woch.*,

1896 : 4 cas), Cornil et Aguerre (Soc. anatomique, mai 1899, p. 434), Ferrand et Rathery (Soc. méd. des hôp. de Paris du 19 février 1903), etc., ont pu déceler des bacilles. A la surface des végétations fibrineuses d'une endocardite primitive, Brailion et Jousset ont pu colorer des bacilles (Soc. méd. des hôp., 3 juillet 1903) (1). Lortat-Jacob et Sabaréanu ont même pu retrouver des bacilles dans une « endocardite mitrale à processus fibro-calcaire intense, chez un phthisique fibreux » (Soc. anatomique, mars 1904).

Dans les phlébites thrombosantes des tuberculeux, Chantemesse et Widal, Vaquez, Sabrazes et Mongour ont pu mettre en évidence le bacille de Koch.

Dans les néphrites atypiques bacillaires (1) Jousset est parvenu à découvrir quelques rares bacilles dans la lumière des tubuli d'un gros rein blanc (obs. 4) et de gros reins congestionnés (obs. 5 et 6) (*Archives de méd. exp.*, 1904, p. 539).

Dans les lésions atypiques du foie, les bacilles n'ont été qu'exceptionnellement constatées, je puis citer trois cas personnels : foie gras atypique (obs. n° 7), cirrhose atypique (cas n° 43), cirrhose atrophique atypique (obs. 49) (2).

Dans les tuberculides cutanées atypiques (3), les bacilles n'ont été colorés que très rarement. J'ai pu les mettre en évidence dans un lymphadénome de la face et des membres, dans une ulcération linguale atypique, dans une épithéliomateuse surtuberculeuse du voile du palais et de l'amygdale. Dans un cas de fibrome sous-cutané, que j'ai pu suivre et étudier dans le service du professeur Landouzy, Lœderich m'a montré des bacilles inclus en plein tissu fibreux.

Dans les méningites aiguës séreuses et congestions atypiques, il est facile de colorer des bacilles (Siredey et Tinel : Soc. méd. des Hôp., 1907; Gougerot). Dans une méningite atypique caséuse j'ai retrouvé les bacilles, et dans un cas de méningo-encéphalite aiguë, j'ai pu en colorer d'innombrables. Bombici les a mis en évidence dans trois cas d'encéphalite hémorragique. Dans les lésions médullaires, les

1. A la suite de cette communication, M. Vaquez a cité un fait personnel semblable mais les bacilles furent trouvés dans un petit tubercule typique.

1. Dans deux cas de néphrites aiguës bacillaires étudiées par Castaigne et rapportées dans la thèse de Lavenant 1906, obs. VII, p. 39, et obs. VIII, p. 42), des bacilles furent colorés sur coupes mais ces reins étant en même temps parsemés de granulations et de follicules.

2. Dans le beau cas de cirrhose atrophique de Chauffard et Lœderich, rapporté par Blondin dans sa thèse (1905, obs. XII), des bacilles furent constatés mais il existait quelques lésions folliculaires typiques : cellules géantes, amas épithélioïdes

3. Dans quelque rares cas de tuberculides, on a constaté des bacilles : lichen scrofulosorum, un cas d'érythème induré de Philippson, une papulo-nécrotique de Mac Leod et Ormsby, un cas d'acutis de Jadassohn ; mais à la lecture des observations on s'aperçoit que ces lésions étaient folliculaires, donc typiques.

bacilles n'ont été constatés que par Dana et Hunt dans un foyer de myélomalacie ou myélite dégénérative (*Medical News*, 1904, p. 673).

2° Les cas d'INOCULATIONS POSITIVES au cobaye sont encore plus nombreux :

Londe et Petit (*Arch. gén. de méd.*, 1894), Etienne (*Archives de méd. exp.*, 1898. Obs. S..., et obs. Lhu...) ont inoculé avec succès des valvules à endocardite secondaire. Oettinger et Braillon des fragments d'endocardite primitive (Soc. méd. des Hôp., 15 juillet 1904), Landouzy et Gougerot, Barbier et Laroche des endocardites infantiles.

Lesné et Ravaut ont tuberculisé, trois fois sur trois essais, des cobayes en leur inoculant des veines thrombosées (*Semaine médicale*, 10 octobre 1900) (1).

Jousset a inoculé avec succès de la pulpe de néphrite dégénérative (obs. 3 et 4) et de néphrite scléreuse (obs. 3) (2) (*Archives de méd. exp.*, oct. 1904, p. 521).

Au foie les inoculations sont moins rares : Triboulet (Soc. méd. des Hôp., 24 avril 1903), Jousset (Soc. méd. des Hôp., 1^{er} mai 1903) (deux cas), Philibert et Blondin (Thèse de Blondin, 1905, obs. XVIII, p. 116) ont tuberculisé des cobayes en leur inoculant des fragments de cirrhoses bacillaires hypertrophiques. Moi-même j'ai obtenu huit cas positifs : trois foies gras atypiques (obs. n° 7, 8, 9) ; un foie dégénéré avec amylose (obs. n° 26) ; un foie scléreux polykystique (cas 33) ; une cirrhose avec ictère (cas 37 ; in Thèse de Rouyé, p. 114 et 115) ; deux cirrhoses (cas 41 et 45).

Les inoculations positives de tuberculides cutanées sont restées assez rares malgré de nombreux essais : Milian a tuberculisé le cobaye avec un fragment d'ulcère variqueux (Soc. méd. des Hôp., 22 mars et 26 juillet 1907, p. 293 et 958). J'ai dans le service de M. de Beurmann observé un fait identique. Je peux encore citer plusieurs cas personnels : érythème induré de Bazin atypique (3), papulonécrotiques atypiques (4) (*deux cas*), lupus érythémateux (*deux cas*), éléphantiasis vulvaire ; sarcoïde (sarcome fuso-cellulaire basophile), lymphosarcoïde, épithéliomatose sur-tuberculeuse du voile du palais et de l'amygdale, leucoplasie vulvaire (5).

1. Les inoculations dans les arthrites ont été faites avec le liquide articulaire, parfois avec des produits de grattage. Il n'y a pas eu contrôle histologique et l'on ne peut affirmer que les lésions étaient non-folliculaires (Broca).

2. Le cas de néphrite aiguë inoculé avec succès par Castaigne (obs. VII in Thèse de Lavenaut, 1906, p. 9) semble être un cas de lésion typique, en effet, aux lésions de néphrite s'ajoutaient des granulations.

3. Les cas de Philippson, de Touton, de Jadassohn, étaient des papulonécrotiques avec follicules tuberculeux, donc typiques.

4. Les cas si connus de Philippson, de Thibierge et Ravaut, se rapportent à des érythèmes indurés parsemés de follicules donc typiques.

5. Ces dix personnels ont été publiés dans la *Revue de la tuberculose*.

Pour les lésions nerveuses et méningées des inoculations n'ont encore été que peu tentées, je n'ai pu trouver qu'un cas de Oddo et Olmer (*Revue de neurologie*, 1901, p. 441) où l'inoculation a affirmé la nature bacillaire d'une méningite spinale atypique.

3° La REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE des lésions atypiques bacillaires a été plusieurs fois obtenue. D'abord ce fut au hasard des inoculations de produits pathologiques suspects, puis on découvrit des méthodes permettant de reproduire en série les lésions atypiques (Claude, Gougerot au foie ; Bernard et Salomon à l'endocarde et à l'aorte ; Gougerot et Laroche à la peau).

Léon Bernard et Salomon reproduisent les lésions d'endocardite en série, sans traumatisme valvulaire, en inoculant des cultures par l'artère carotidienne ou directement dans le ventricule (4 lapins et 1 chien : *Revue de médecine*, 10 janv. 1905, p. 49).

Lesné et Ravaut inoculant dans les veines de six cobayes de la pulpe de viscères tuberculeux reproduisent une phlegmatia avec bacilles dans le caillot et dans le bourgeon endophlébitique (*Semaine médicale*, 10 juin 1900).

Renaud (*Revue de médecine*, 1907, p. 134), Gougerot et J. Troisier (deux cas) ont obtenu des méningites atypiques par inoculation de bacilles dans l'encéphale.

Léon Bernard et Salomon au rein ont reproduit par l'inoculation de cultures vivantes des infiltrats cellulaires et des dégénérescences.

Ce sont les lésions atypiques du foie qui ont été le plus souvent reproduites, quoique souvent les lésions non-folliculaires fussent tachetées de quelques follicules : Hanot et Gilbert, Soc. de biologie, 25 octobre 1890 et 30 janvier 1892, p. 580 (cirrhose atrophique avec foie ficelé) ; Pilliet, thèse de Paris, 1892 (série de cirrhoses hypertrophiques) ; Haushalter, *Arch. de méd. exp.*, VII, 6, 1893 ; Widai et Bezançon, Soc. de Biol., 29 décembre 1894, p. 876 ; Auché, *Médecine moderne*, 9 juillet 1892, n° 55, p. 433 (deux cas) ; Bezançon et Griffon, Soc. méd. des Hôp., 29 mai 1903, p. 588 (deux cas) ; Claude, Soc. méd. des Hôp., 5 juin 1903, p. 619 (reproductions en série : cinq cas de cirrhose très avancée) ; Lamy (Soc. de méd. des Hôp., discussion qui suivit les communications précédentes) ; Thévenot, *Lyon médical*, 8 mai 1904 ; Milian, Soc. méd. des Hôp., 22 mars et 26 juillet 1907, p. 293 et 958. J'ai pu obtenir ces cirrhoses en série avec leurs diverses variétés (23 cas, nos 86 à 104) en inoculant à la fois des bacilles et de la tuberculine. Bezançon et Philibert ont obtenu les mêmes résultats avec des bacilles atténués et la timothéine.

Bouchard et Charrin ont eu de l'amylose ; Péron de la stéatose. J'ai pu reproduire de la stéatose et ébaucher l'amylose (C. 33-116 ; L. 34), diverses dégénérescences, et nécroses déjà obtenues par Pilliet.

Carnot a reproduit des pancréatites dégénératives et scléreuses

(Thèse de 1898, et article *Tuberculose pancréatique*, in Brouardel et Gilbert, deuxième édition, p. 273). Salomon et Paris ont reproduit dans la rate des lésions multiples non-folliculaires (Société de Biologie, 1906, I, p. 1052). Gougerot et Laroche ont les premiers obtenu expérimentalement des tuberculides cutanées en série (93 papulo-nécrotiques, 3 érythèmes indurés; série d'épidermites bacillaires identiques à l'eczéma scrofulosorum ou proches de certaines lésions du lupus érythémateux et des parapsoriasis. Ils sont arrivés à ces résultats : 1° en inoculant, par simple frottis, sur l'épiderme épilé de cobayes *non tuberculeux* des bacilles virulents; 2° plus inconstamment en inoculant, par frottis appuyé, sur l'épiderme épilé de cobayes *tuberculeux*, des bacilles atténués (Société de Biologie, décembre 1907, et *Arch. de Méd. Exp.*, 1908).

Quelques-unes de ces lésions ont pu être reproduites avec des *bacilles morts* : Léon Bernard avec Salomon, puis avec Gougerot aux reins. Gougerot et Laroche à la peau, etc...

La démonstration expérimentale est encore complétée par les injections de *poisons adhérents d'Auclair : éthérine et chloroformine*. Auclair avec l'éthérine obtient la pneumonie caséuse, avec la chloroformine la sclérose pulmonaire; Léon Bernard et Salomon aux reins obtiennent avec l'éthérine l'infiltration cellulaire, et les nécroses des néphrites aiguës et subaiguës, avec la chloroformine, la sclérose des néphrites chroniques. Ces faits sont confirmés au névraxe par Armand-Delille, aux surrénales par Oppenheim et Lœper, au foie par Courcoux et Ribadeau-Dumas, à l'hypoderme par Darier et Roussy. Pagniez et Camus croient même avec des corps gras non bactériens reproduire ces mêmes lésions, mais le fait a été contesté par Auclair (1). Ces expériences avec les bacilles morts, avec les toxines adhérentes d'Auclair sont la preuve que le bacille agit avant tout par sa présence même, par ses poisons adhérents contenus dans le corps du bacille.

Ces lésions expérimentales obtenues par inoculation de corps bacillaires vivants ou tués sont non-folliculaires, elles ne se différencient en rien des lésions inflammatoires provoquées par d'autres infections et d'autres intoxications, elles ne sont empreintes d'aucune marque spécifique, à peine peut-on dire qu'elles présentent quelques particularités. Et pourtant leur nature bacillaire ne peut être révoquée en doute, car non seulement le déterminisme expérimental affirme leur origine, mais encore la présence des bacilles à leur niveau en enseigne l'authenticité et en explique la genèse : Léon Bernard et Salomon ont coloré des bacilles dans les lésions expérimentales du rein et de l'endocarde, Gougerot dans les lésions expérimentales atypiques du foie, Gougerot et

1. Société de la tuberculose, 9 janvier 1908, Comptes rendus in *Bulletin médical*, 1908, p. 83.

Laroche dans les tuberculides cutanées expérimentales, Gougerot et Troisier dans les méningites atypiques expérimentales. Lorsque les bacilles sont rares et semblent manquer, on peut démontrer leur présence par l'inoculation à un cobaye neuf, ainsi ai-je avec Laroche tuberculisé des cobayes en leur inoculant des papulo-nécrotiques expérimentales. Ces preuves, que donnent la reproduction expérimentale, sont les meilleures de toutes : on a pu objecter en effet que les exceptionnels bacilles, constatés dans les lésions atypiques soit par la méthode des coupes, soit par l'inoculation, étaient des bacilles échoués dans des lésions d'autre nature, lors d'une décharge bacillémique ; cette interprétation est d'ailleurs toute hypothétique ; mais à l'expérimentation on ne peut faire le même reproche et lorsqu'on obtient non pas une fois par hasard, mais en série des bacillooses atypiques, on est bien forcé d'admettre que ces lésions sont dues au bacille de Koch.

En résumé : Toutes ces preuves accumulées nous démontrent que les lésions atypiques non-folliculaires des tuberculeux sont dues, sauf de rares exceptions citées ci-dessus, à l'action locale du bacille de Koch agissant par ses poisons adhérents et par ses toxines solubles diffusant localement.

Je crois devoir insister sur l'action locale associée des poisons adhérents et des poisons solubles (tuberculine). En effet, l'action locale des poisons solubles ou tuberculine n'est pas négligeable ; on en peut donner des preuves expérimentales nombreuses ; Carnot a obtenu de la sclérose pancréatique en injectant dans le parenchyme même du pancréas de fortes doses de tuberculine (1/15). La cutiréaction de Von Pirquet et ses dérivés (méthodes de Lignières et Berger, Morro, Lautier), reproduit parfois des tuberculides érythémateuses, érythémato-squameuses analogues au lupus érythémateux (1), au purpura (2), des tuberculides vésiculeuses comparables au lichen scrofulosorum (3) et même pustuleuses, analogues aux papulonécrotiques (4). Léon Bernard et Salomon injectant de la tuberculine dans le rein ont observé des nécroses et de l'infiltration interstitielle. Ces inoculations locales d'une dose forte de tuberculine sont identifiables à une action bacillaire locale, car seuls des bacilles agissant localement peuvent sécréter autour d'eux une aussi forte dose de tuberculine et jamais la concentration de la tuberculine n'atteint un tel degré dans le sang. Ces expériences prouvent donc, non pas que ces lésions sont dues à la tuberculémie générale du tuberculeux produite par un foyer lointain, mais à l'action locale de bacilles sécrétant autour d'eux et localement des toxi

1. Cas personnel: De Beurmann et Gougerot, Société de Dermatologie, déc. 1907.

2. Cas d'Olmer et Terras.

3. Cas de Lemaire et Ferrand, cas personnels.

4. Cas personnels humains et expérimentaux.

nes diffusibles. Aussi ne doit-on pas dire seulement que le bacille agit localement par ses poisons adhérents, il faut ajouter et par ses toxines diffusibles, diffusant autour de lui. L'action des corps bacillaires et de la tuberculine est donc presque toujours combinée, mais peut-être dans certains cas très spéciaux cette action locale de toxine soluble existe seule : par exemple dans certaines myélites des pottiques : la moelle serait lésée par les toxines diffusant du foyer de péripachyméningite à travers la dure-mère sans que les bacilles pénètrent dans la moelle même.

En définitive : Les lésions atypiques et typiques contiennent, les unes et les autres, le bacille de Koch, il faut donc chercher la pathogénie des lésions non-folliculaires en dehors du fait brutal de la présence du bacille de Koch dans le tissu lésé.

..

II

DISCUSSION DES FACTEURS INVOQUÉS DANS LE DÉTERMINISME DES TUBERCULOSES NON-FOLLICULAIRES

Si le problème de l'origine bacillaire locale des lésions non-folliculaires était résolu, le déterminisme de cette action locale restait obscur et l'on n'arrivait pas à déterminer pourquoi le bacille de Koch crée tantôt des follicules, tantôt des lésions non-folliculaires.

Les auteurs ont invoqué toute une série de facteurs : résistance du terrain, réaction élective de certains tissus, lésion antérieure du tissu envahi, mode d'inoculation et de voie d'apport, évolution lente, atténuation des bacilles (bacilles avirulents, bacilles vieillissants, bacilles morts), qualité spéciale du virus (races spéciales de bacilles tuberculeux) origine du bacille, modification du bacille dans l'organisme infecté... etc. ; on peut classer ces facteurs en trois grands groupes : « activité » du bacille, mode d'introduction, résistance du terrain. On incrimine surtout une atténuation du bacille, en s'appuyant sur ce fait clinique que les lésions atypiques sont d'ordinaire des lésions moins graves que les lésions typiques des tubercules caséeux et déjà en 1884 Hanot se demandait, à propos des pneumonies pérítuberculeuses (réactions non-folliculaires). « Est-il interdit de supposer que l'agent provocateur n'épuise pas toute son action dans le foyer tuberculeux, agit sur le voisinage et que là en *moins grand nombre, moins actif* ou sur un terrain *plus résistant* il suscite des altérations moins spécifiques anatomiquement » (p. 105).

Ces facteurs peuvent contribuer à créer les lésions atypiques, mais quelques exemples prouvent qu'aucun d'eux ne suffit à expliquer le déterminisme des lésions non-folliculaires.

Au contraire, le mode de dissémination des bacilles dans les lésions

nous paraît rendre compte des différences de structure folliculaire et non-folliculaire.

Ce facteur a jusqu'ici été trop négligé. Seuls quelques auteurs, M. Jousset surtout, semblent l'avoir entrevu. « Il nous semble, dit-il, que l'on peut invoquer à la fois le nombre et la répartition topographique des germes au sein du parenchyme (rénal). L'absence de tubercule répond à une disposition clairsemée, désordonnée, à une bacillisation diffuse de l'organe ; l'effort naturel d'enkystement qui fait généralement la néoplasie tuberculeuse, ne peut ici aboutir faute d'orientation possible et de groupement des éléments défensifs du tissu. C'est là une idée un peu hypothétique, mais qui s'appuie sur certaines constatations, car dans les quelques examens de reins tuberculeux, où nous avons eu la bonne fortune de rencontrer des bacilles, il nous a paru qu'ils étaient d'une part fort rares et que le hasard seul présidait à leur distribution dans les éléments glandulaires vasculaires ou interstitiels sans qu'on pût formuler à cet égard de loi précise » (1904, p. 544). Mais cet excellent auteur ne précise pas davantage. Nous croyons que ce facteur est de tous le plus important, et c'est cette hypothèse appuyée sur des faits nombreux qu'avec Léon Bernard nous avons développée à la Société de Biologie, à la Société des Études pour la tuberculose, au congrès de Washington.

INCONSTANCE ET INSUFFISANCE DES FACTEURS AUTREFOIS INVOQUÉS. — C'est là un premier point qu'il faut mettre en évidence par quelques exemples :

1° **Résistance de l'organisme envahi (Influence du terrain).** — La résistance du terrain, est un des facteurs les plus importants, mais il n'est pas suffisant : la clinique démontre que beaucoup de tuberculoses atypiques évoluent sur des individus résistants : les arthritiques par exemple font fréquemment des tuberculoses scléreuses. Landouzy, Widaly insistent dans leurs leçons. L'expérimentation vient confirmer le fait., Claude inocule les mêmes produits tuberculeux à deux séries d'animaux, les cobayes de la première série, traités en même temps par la lécithine, font des tuberculoses torpides et lentes qui durent six, huit et neuf mois ; lorsqu'on les sacrifie, on découvre des tuberculoses scléreuses non folliculaires, notamment des cirrhoses du foie ; au contraire, les cobayes de la deuxième série, qui n'ont pas reçu de lécithine, meurent rapidement dans les délais habituels (2 mois) avec des lésions caséeuses folliculaires. J'ai pu, en associant des inoculations de bacilles et des injections répétées de très faibles doses de tuberculine renforcer la résistance de l'animal : la survie prolongée en était la preuve ; à l'autopsie, les lésions étaient scléreuses et il était fréquent de trouver des cirrhoses hépatiques non folliculaires, les cobayes témoins non traités par la tuberculine mouraient plus rapidement avec des lésions caséeuses diffuses.

Le rôle de la résistance du terrain est donc incontestable.

Mais la résistance du terrain ne suffit pas à déterminer des lésions non

folliculaires : la meilleure preuve en est, que, sur un même organisme et sur un même viscère donc sur un même terrain, on trouve souvent en un point des lésions typiques folliculaires, en d'autres points des lésions non folliculaires.

2° Réaction élective de certains tissus (*influence du terrain*). — Sans parler de la résistance générale de l'organisme, peut-on invoquer des spécialisations de tissus ? Plusieurs expériences le laisseraient croire : Léon Bernard et Salomon, inoculant des bacilles dans le cœur des chiens, notent dans une même expérience, sur un même cœur, des follicules dans le myocarde, et des végétations fibrineuses non folliculaires sur l'endocarde. Carnot insiste sur la résistance du pancréas au développement du bacille, le pancréas fait de la sclérose alors qu'autour de lui le péritoine, le foie font des granulations.

La réaction propre à chaque tissu a donc une importance incontestable ; il est certain que les séreuses ont tendance à réagir à l'action du bacille de Koch et des autres microbes, par la formation d'exsudat fibrineux en surface.

Mais la réaction propre de chaque tissu est insuffisante à expliquer le déterminisme des lésions non folliculaires : si le plus souvent les lésions endocardiques sont atypiques, il existe des follicules endocardiques typiques (Letulle). Carnot cite des lésions scléro-tuberculeuses du pancréas. Il n'est pas rare de rencontrer associés sur un même organe des follicules et des infiltrations non folliculaires : Gilbert et Castaigne ont montré à la Société de biologie un foie atteint de cirrhose dans son lobe gauche, et semé de follicules sans trace de sclérose dans son lobe droit. Albarran et Léon Bernard ont insisté sur la coexistence des deux sortes de lésions au rein (néphrite folliculaire). Expérimentalement Léon Bernard et Salomon, sur des reins de chiens et de lapins inoculés dans les artères ou dans le cœur, provoquent les mêmes lésions de néphrite folliculaires caractérisées par l'association de tubercules et de lésions de tubulite dégénérative ainsi que de sclérose embryonnaire. Sur les foies et les reins humains et expérimentaux, il m'a été facile de retrouver la même coexistence de lésions folliculaires et non folliculaires.

Donc, ni la résistance de l'organisme, ni la réaction propre à l'organe, ne commandent à elles seules la nature des lésions provoquées par un bacille de Koch.

3° Modifications antérieures du tissu envahi (*Influence du terrain*). — On a prétendu, par exemple, qu'un foie déjà lésé par l'éthylisme ferait de la cirrhose sous l'influence du bacille de Koch, parce qu'il était touché auparavant et parce que les causes étaient associées. Cette hypothèse ne peut être soutenue et les tuberculoses secondaires histologiquement typiques ne se comptent plus.

4° Voie d'apport du bacille. — Plusieurs faits expérimentaux semblent accorder quelque influence à ce facteur. Péron a soutenu que les lésions fibrineuses bacillaires de la plèvre répondent à une inoculation de la séreuse en surface, tandis que les follicules sous-séreux sont produits par des embolies bacillaires (inoculation vasculaire). Léon Bernard et Salomon constatant les mêmes faits à l'endocarde, soulèvent la même inter-

prétation: les végétations fibrineuses atypiques des valvules seraient dues à l'inoculation directe en surface, les follicules typiques sous-endocardiques seraient dus à une inoculation indirecte vasculaire. Gougerot et Laroche inoculant des bacilles par simple frottis épidermique obtiennent le plus souvent des tuberculides non-folliculaires alors que l'inoculation dermique des mêmes bacilles détermine des lésions ulcéreuses folliculaires.

Le mode d'introduction du bacille a donc une influence incontestable.

Mais, pour si acceptable qu'il soit dans certains cas très particuliers, ce facteur ne saurait être doté d'une portée générale. Les faits déjà cités de coexistence de follicules et de lésions non-folliculaires, sur un même organe à la suite de la même voie d'apport du bacille, en font foi. Je citerai simplement ce fait que dans nos tuberculides cutanées expérimentales le bacille inoculé par voie épidermique, détermine dans le derme de l'épiderme, des lésions non-folliculaires, dans l'hypoderme, les ganglions et les viscères, des lésions folliculaires. Le mode d'introduction du bacille n'est donc pas un facteur suffisant et constant.

5° Evolution des lésions. — La rapidité ou la lenteur de développement de la bacillose n'a pas l'importance, que parfois on lui a attribuée. Les tuberculoses humaines et expérimentales, qu'elles soient suraiguës, aiguës, subaiguës ou chroniques, sont tantôt folliculaires tantôt non-folliculaires. Les exemples en sont innombrables (1). Ce n'est donc que dans certains cas que la structure non-folliculaire est un stade d'évolution d'une lésion typique folliculaire, au début du développement de la lésion bacillaire alors que le follicule n'a pas encore eu le temps de se développer (2), à la fin alors que la sclérose et l'infiltrat interstitiel ont dissocié et étouffé les follicules (3). Le plus souvent les lésions non-folliculaires restent non-folliculaires du début à la fin.

6° Activité du bacille : quantité des bacilles inoculés. — On a parfois soutenu que des fortes doses de bacilles créaient des lésions folliculaires typiques, des doses faibles des lésions non-folliculaires atypiques. Le fait est inexact. Il a été maintes fois prouvé que des doses très faibles des bacilles provoquent des tuberculoses typiques (4) ; ce n'est même

1. Le follicule, lésion habituelle des tuberculoses subaiguës chroniques se rencontre dans les tuberculoses les plus chroniques (lupus), et dans les tuberculoses les plus aiguës (4 à 5 jours suffisent à son édification dans la granulie).

Si la sclérose, exemple frappant des lésions atypiques, appartient surtout aux formes chroniques, elle peut se développer aussi dans les tuberculoses aiguës. Auclair cite (p. 194, 1900) une observation de Rendu où une broncho-pneumonie tuberculeuse avec sclérose étendue avait évolué en cinq semaines. Widal a rappelé la rapidité et l'intensité des scléroses pleurales. Expérimentalement dans le rein du lapin, j'ai vu avec Léon Bernard des amas bacillaires enkystés dans une sclérose épaisse au seizième jour.

2. DARIER ET BRÉCY.

3. LANDOUZY, PÉRON, WIDAL, à propos des scléroses pleurales.

4. Des doses très faibles de bacilles provoquent des follicules typiques : Strauss No card avaient prétendu que les différences de virulence chez le cobaye et le lapin de virus scrofuleux « n'étaient point le fait de l'atténuation, mais du plus ou

pas une affaire de doses de poisons spéciaux, car Auclair a montré que de petites doses répétées d'éthérine provoquent toujours de la caséification, donc une lésion typique. J'ai vu que dans presque toutes les tuberculoses aiguës atypiques (granulies, méningo-encéphalites, etc...), les lésions renfermaient d'énormes quantités de bacilles.

La quantité des bacilles ne saurait donc expliquer le déterminisme des lésions atypiques, en effet: des bacilles inoculés en grand nombre et très virulents font des tuberculoses infiltrées ou nécrotiques non-folliculaires, des bacilles peu nombreux font des lésions folliculaires (1).

7° Races spéciales de bacilles. Qualité des bacilles inoculés. — Certains auteurs, notamment à propos des scléroses, des lupus érythémateux, ont soutenu qu'il existait des races spéciales de bacilles, aptes à créer des lésions non-folliculaires, ces bacilles retirées d'une source spéciale, auraient pris l'habitude d'avoir des sécrétions spéciales. En effet, des lésions atypiques, inoculées au cobaye provoquent parfois des tuberculoses atypiques; et, de certaines lésions de tuberculoses humaines atténuées, on a retiré des bacilles qui semblent provoquer volontiers des scléroses lentes et atypiques: des bacille, que nous avons retirés d'un lupus et d'une pleurésie curable, nous ont donné assez souvent des lésions non-folliculaires. Il serait tentant d'admettre que la sclérose est provoquée par des bacilles particulièrement riches en chloroformine. Mais ces faits sont hypothétiques ou trop inconstants pour être retenus. Les preuves contraires abondent.

— Ces mêmes cultures atténuées donnait sans cause connue des tuberculoses folliculaires, et au contraire un bacille retiré d'une méningite mortelle (donc originellement très virulent) s'est atténué par repigages successifs et donne maintenant assez souvent des lésions atypiques.

— Les tuberculoses non-folliculaires humaines, inoculées au cobaye, déterminent presque toujours des lésions folliculaires typiques (2).

— Les coexistences sur un même viscère de lésions typiques et atypiques (cas de Gilbert et Castaigne), l'enkystement scléreux d'un tubercule caséeux sont contraires à cette théorie. De même la coexistence de tuberculoses typiques et atypiques sur le même animal: expérimentalement nos cobayes inoculés avec des bacilles vieillis et traités par la tuberculine présentaient à l'autopsie des scléroses atypiques (cirrhose du foie) et

moins grand nombre de bacilles contenus dans les lésions et de la plus faible réceptivité du lapin. » Arloing répondit par deux séries d'expériences. Dans la première il inocula des virus dilués à des lapins et cobayes, les résultats furent positifs ou négatifs; mais les lésions étaient toujours histologiquement typiques. Dans la longue série des expériences de Koch de 1881 à 1884, dans les premières expériences de Villemin, de Chauveau, les lésions furent toujours typiques, tubercules caséeux, même avec des inoculations sous-cutanées de « X, XX, XL gouttes de matière » à de grandes herbivores.

1. On peut même dire que certaines lésions atypiques contiennent plus de bacilles que les folliculaires typiques: Gilbert a noté au foie que les lésions les plus tuberculoïdes étaient souvent les moins riches en bacilles.

2. Par exemple nos inoculations rapportées ci-dessus de lupus érythémateux, de papulonécrotiques, de foies cirrhotiques, etc...

des tubercules typiques (rate), dans les deux lésions le bacille provenait pourtant de la même origine.

— Le même bacille sur un même trajet d'infection peut créer des lésions tantôt typiques tantôt atypiques : sur nos cobayes inoculés par voie épidermique et porteurs de tuberculides cutanéodermiques atypiques, la traînée de généralisation hypodermique était tuberculo-caséuse donc typique, les adénites étaient caséuses, les viscères parsemés de tubercules. Ce n'était donc parce que la race de bacille avait une origine spéciale, que des lésions épidermo-dermiques étaient non-folliculaires (1).

— C'est encore une pure hypothèse que dire que des bacilles secrètent plus d'un poison que d'un autre, par exemple plus de toxine sclérosante que de toxine caséifiante.

Rien jusqu'à présent ne nous permet donc de dire qu'il existe des races spéciales de bacilles de Koch créant des lésions non folliculaires. Au contraire de nombreux faits, bien démontrés, viennent contredire cette hypothèse.

8° Transformation de la virulence du bacille, par l'organisme infecté, dans un premier foyer, ou dans la lésion même. — Cette transformation est tout hypothétique. Expérimentalement on n'a jamais pu l'obtenir (2). De nombreux faits sont contraires à cette théorie, notamment les disséminations tardives des tubercules dans des lésions scléreuses atypiques (granulie terminale des cirrhoses du foie).

9° Atténuation des bacilles. — C'est la théorie la plus généralement adoptée, elle a pour point de départ des faits cliniques incontestables : les cliniciens, notant que beaucoup de tuberculoses atypiques avaient une évolution lente relativement bénigne, ont cru pouvoir conclure que les bacilles causes de ces lésions étaient des bacilles atténués. Ils citaient à l'appui de cette théorie quelques faits expérimentaux, notamment un beau cas de Widal et Bezançon : ces auteurs inoculant dans le péritoine du cobaye le pus d'abcès froid d'un vieillard avaient obtenu en cent jours une cirrhose du foie : or ce bacille était retiré d'une tuberculose spéciale par sa forme d'abcès froid et spéciale par son développement chez un

1. On a cru avec le bacille aviaire rencontrer une de ces spécialisations. Yersin a démontré en effet qu'inoculé dans la veine du lapin, ce bacille reproduit la typhobacillose de Landouzy, (lésions sont non-folliculaires atypiques. Mais avec des aviaires authentiques, Arloing Courmont ont obtenu des tubercules typiques. Expérimentalement en variant les doses j'ai pu reproduire chez le lapin l'évolution en deux temps la typhobacillose : une première période, septicémique, caractérisée par des lésions non-folliculaires, une deuxième période de localisation, caractérisée par des tubercules typiques (*Revue de médecine*, juillet 1908.)

2. Expérimentalement, malgré de très nombreux essais et d'ingénieux artifices, Ravenel, Troje et Tangl, pour ne citer que ceux-là, ont échoué dans la tentative d'atténuer des bacilles par passages sur les animaux et d'obtenir des races spéciales. Par exemple, Ravenel a tenté de modifier la virulence de deux cultures humaines faiblement virulentes, par séjour dans la cavité péritonéale à l'aide de sacs de collodion : une culture séjourna sept mois, l'autre (culture Nasua Nasica de Théobald Smith), pendant onze mois. Les résultats furent nuls ou insignifiants, quoiqu'il y eût des indices « que les deux cultures étaient devenues moins strictement parasitaires par ce procédé ».

vieillard c'était donc un bacille atténué l'évolution lente des lésions semblait encore une preuve d'atténuation.

Mais quelque séduisante qu'elle soit, cette théorie est inexacte.

Il est vrai que beaucoup de tuberculoses atypiques sont atténuées, que leur bacille est atténué, mais il n'est pas exact que l'absence de structure folliculaire des lésions soit due à l'atténuation des bacilles.

Les faits cliniques invoqués en faveur de la théorie de l'atténuation sont très inconstants : on peut objecter qu'il est des tuberculoses suraiguës qui sont atypiques (granulie, méningites, typho-bacillose), qu'au contraire les tuberculoses les plus atténuées et les plus torpides (lupus), les plus passagères et les plus curables (pleurésie) peuvent être folliculaires.

De nombreux faits expérimentaux sont contraires à cette hypothèse : On sait depuis longtemps déjà que les bacilles les plus atténués et les bacilles morts déterminent des tubercules avec follicules typiques : les expériences de Prudden et Hodenpyl d'injections de bacilles morts datent de 1891 et tous les auteurs ont pu les répéter ; — les bacilles de ces lésions humaines atypiques inoculés au cobaye déterminent une tuberculose typique ; — les races qui pour les mammifères semblent les plus atténuées, les bacilles pisciaires donnent des lésions folliculaires ; — l'immunité relative de certaines espèces animales pour certaines races bacillaires ne se manifeste pas par des lésions non folliculaires (Chauveau et Arloing, Bollinger, Smith, de Frothingham, Strauss et Gamaleia, Cadiot, Gilbert et Roger, Ramond et Ravaut, Nicolas et Lesieur, etc.), — enfin la coexistence sur un même organe de lésions folliculaires et non folliculaires écarte l'influence, au moins exclusive, de l'activité propre du bacille.

La théorie de l'atténuation des bacilles est admise par tant d'excellents auteurs, que nous avons voulu avec notre maître Léon Bernard refaire une série d'expériences spéciales, destinées à vérifier la part qui peut revenir à ce facteur (1). Dans ce but nous avons cherché à modifier par différents moyens la virulence des bacilles, puis nous les avons inoculés. Les inoculations ont été pratiquées dans le parenchyme rénal du lapin, des doses sensiblement égales de bacilles différents étaient injectées dans chaque rein. Ainsi pouvions-nous comparer la réaction d'un même tissu à deux bacilles d'activité différente sur un même terrain. Nous avons inoculé dix-huit lapins avec cinq races bacillaires différentes : 1° une culture humaine virulente témoin provenant du laboratoire de M. Binot ; 2° la culture homogène d'Arloing et Courmont ; 3° la culture vaccinale de Behring, retirée d'une tuberculose humaine pulmonaire et employée par Behring à la préparation de ses vaccins ; 4° une culture retirée d'une méningite, homogénéisée par repiquages successifs et atténuée ; 5° une culture atténuée retirée d'un lupus.

Ces diverses cultures ont été employées dans leur état originel ou après avoir été soumises aux modifications indiquées par Auclair et par Calmette pour obtenir des atténuations et des vaccins : vieillissement, expo-

1. Léon Bernard et Gougerot, Rôle de l'atténuation des bacilles dans le déterminisme des bacillose non-folliculaires. Société de Biologie, 13 juin 1908, *Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose*. Tableau d'expériences insérés entre les pages 130 et 131.

sition au soleil, traitement par l'eau iodée, l'éther, le chloroforme, le xylol, l'ammoniaque, l'eau bouillante, la glycérine, l'eau oxygénée, l'eau de Javelle, l'eau salée, etc... La survie des animaux a été inégale. Les reins étaient fixés aussitôt après la mort au Dominici et au Sauer, les coupes étaient traitées par les colorations habituelles et par le Ziehl.

De nos expériences on peut conclure :

1° Les différentes races bacillaires obtenues artificiellement font soit des lésions folliculaires, soit des lésions non-folliculaires. L'atténuation des bacilles n'exerce donc pas une influence constante quel que soit le procédé qui l'a réalisée, sur le déterminisme des lésions non-folliculaires ;

2° Le même animal inoculé le même jour peut présenter sur un rein des follicules, sur l'autre rein des lésions non-folliculaires. La durée d'évolution, la bénignité des lésions ne jouent donc aucun rôle ;

3° Sur le même rein, donc sur un même terrain et avec les mêmes bacilles, on peut voir associées côte à côte, ou intimement mélangées des lésions folliculaires et non-folliculaires. L'atténuation des bacilles par la résistance du terrain, ou d'un tissu, n'est donc pas un facteur suffisant ;

4° Seul le mode de dissémination des bacilles semble présenter des différences assez constantes dans les deux ordres de lésions ; ils sont rares et isolés dans les lésions non-folliculaires subaiguës ou chroniques, ils sont au contraire agminés en microamas, en groupe de trois, quatre et plus dans les follicules...

En résumé :

Les facteurs qui semblaient les plus importants doivent être écartés : ni la résistance du terrain, ni l'atténuation des bacilles, ni la réaction propre du tissu, ne suffisent à expliquer le déterminisme des lésions non-folliculaires créées par le bacille de Koch. Aucun des facteurs invoqués par les auteurs ne rend compte de la structure non-folliculaire des lésions : les quelques exemples cités ci-dessus le prouvent, notamment ce fait si fréquent de la coexistence de lésions folliculaires et non-folliculaires dans un même organe. C'est là un point de pathogénie sur lequel nous avons tenu à insister.

Les conditions réalisées chez l'homme ou l'animal porteur de tuberculoses atypiques sont donc, ou plus complexes, ou différentes : une cause nouvelle doit intervenir, cette cause est, croyons-nous, le mode de dissémination des bacilles (1).

1. Cette notion du mode de dissémination des bacilles est différente de la notion de nombre ; en effet, des bacilles très nombreux mais peu virulents provoqueront des follicules, des bacilles rares mais très virulents détermineront une réaction défensive moyenne, suffisante pour créer le follicule. Pour des bacilles d'une même virulence moyenne un très petit nombre de bacilles, pourvu qu'ils soient en amas serré, détermineront un follicule et au contraire l'inoculation d'une forte dose des bacilles nombreux, s'ils restent isolément dispersés détermineront, une réaction atypique parce que pris isolément aucun d'eux ne suscite une réaction défensive assez vive pour créer le follicule ; le grand nombre des bacilles fera simplement que la lésion sera très étendue.

IMPORTANCE DU MODE DE DISSÉMINATION DES BACILLES DANS LES LÉSIONS. — Ce facteur, jusqu'ici négligé, nous semble être le plus important de tous. Nous croyons que le mode de dissémination des bacilles, la disposition des unités bacillaires dans les tissus rend seule compte de la structure non-folliculaire des lésions aiguës et chroniques : Dans les lésions non-folliculaires suraiguës et aiguës destructives, les bacilles sont disposés en amas et envahissent les tissus d'une manière massive. Dans les lésions non-folliculaires chroniques et dans les lésions aiguës légères et diffuses, les bacilles sont isolés, dispersés, à l'état d'unité isolée pour ainsi dire.

C'est par l'étude systématique de la disposition des bacilles dans les lésions aiguës et chroniques non-folliculaires de l'homme et des animaux, par l'étude de la signification du follicule tuberculoïde en général que je suis arrivé à cette conception (1). Mon maître Léon Bernard était arrivé indépendamment de moi aux mêmes conclusions, les faits, que nous avons observés ensemble, n'ont pu que nous confirmer dans cette opinion :

1^o *Dans les lésions non-folliculaires destructives aiguës et suraiguës, les bacilles sont disposés en amas agglomérés ou diffus (bacillisation massive).* — Les exemples en sont nombreux dans les bacillooses humaines. Je rappelle un cas personnel de méningite caséuse où les bacilles

1. Poursuivant depuis quatre ans l'étude de la signification générale du follicule tuberculoïde dans la tuberculose, les pseudotuberculoses, les mycoses, il m'a paru que le follicule tuberculoïde était une réaction défensive des tissus tendant à l'enkystement des germes avec dégénérescence centrale épithélioïde. C'est à la fois un mode de défense et de déchéance. Ces deux points sont à préciser : le follicule est un mode de défense, en effet les cellules locales en réaction et les cellules venues par diapédèse se groupent autour du microamas de bacille, tendent à le détruire et à l'enkyster : la forme nodulaire et concentrique du follicule est le témoin de cet effort ; au début le follicule est formé de tissu lympho-conjonctif basophile doué de forte vitalité. Mais le follicule est en même temps un mode de déchéance : le centre de l'amas nodulaire (cellule géante, cellules lympho-conjonctives) en effet ne tarde pas à subir la dégénérescence épithélioïde qui caractérise le follicule tuberculoïde. Pour créer le follicule, c'est-à-dire ce double processus de réaction et dégénérescence cellulaire, il ne faut pas une action trop forte, sinon la réaction de défense ne pourrait se produire et il y aurait nécrose brutale ; il ne faut pas une action trop faible, sinon la réaction de défense ne serait pas suscitée, ou si elle était suscitée l'action microbienne serait trop faible pour provoquer la dégénérescence épithélioïde centrale qui est la définition même du follicule. Donc dans, les conditions habituelles de virulence moyenne du bacille de Koch, il faut pour produire le follicule un petit amas de bacilles de 3 à 4, parfois plus ; en effet, si les bacilles étaient plus nombreux dans l'amas, ils provoqueraient une nécrose brutale, la dégénérescence épithélioïde ne se produirait pas ; si les bacilles étaient isolés et dispersés, les centres d'action seraient disséminés et trop faibles pour susciter cette dégénérescence épithélioïde. La voie d'apport vasculaire semble favoriser la formation du follicule, car dans la plupart des cas le follicule n'est qu'une panvascularite et la cellule géante, n'est que l'aboutissant d'une endocapillarite, ainsi que nous l'ont montré les coupes ou séries de follicules bacillaires et surtout spirotrichosiques.

étaient si nombreux et partout disséminés dans les méninges, un cas de méningo-encéphalite où les bacilles formaient de larges amas dans l'exsudat méningé et dans les parties nécrosées de l'encéphalite, enfin ce cas d'ulcération linguale aiguë où les nodules lymphoïdes atypiques contenaient des quantités colossales de bacilles étroitement agminés. Je cite encore les granulations atypiques des granules ; granulations composées d'infiltrat nécrosé, et de nécrose du tissu envahi, sans follicules, les bacilles y sont par paquets.

Dans les lésions expérimentales aiguës on retrouve la même disposition massive des bacilles agminée ou diffuse : Il suffit de se rappeler quelques faits expérimentaux, le foie congestionné et dégénéré des typho-bacilloses expérimentales, contient parfois des quantités énormes et diffuses de bacilles ; une injection massive de bacilles dans l'encéphale reproduit presque à coup sûr une méningite suraiguë avec infiltration cellulaire et nécrose diffuse sans follicules ; une inoculation massive de bacilles dans les séreuses, dans le rein ou dans le foie provoque presque constamment un infiltrat diffus et des dégénérescences étendues, sans qu'il y ait de follicules.

Les bacilles en *amas diffus* ont créé des infiltrats diffus, ils n'ont pas créé de follicule, parce que l'action toxique a été si puissante et si diffuse que les tissus ont réagi par une infiltration abondante leucocytaire et conjonctive, la réaction a été si vive et si intense que les cellules n'ont pas eu la lenteur nécessaire à l'épithélioïdisation seule caractéristique du follicule. Les bacilles en *amas agglomérés* ont créé des dégénérescences et nécroses parce que l'action toxique a été si brutale et si massive que les tissus ont été brusquement frappés en bloc. Il n'y a pas de follicule parce que le processus n'a pas permis aux cellules de dégénérer progressivement en passant par le stade épithélioïde caractéristique du follicule : brutalement la cellule vivante a été atteinte de nécrose et l'on ne retrouve aucun intermédiaire.

2° Dans les follicules récents (1) les bacilles sont par groupes de 3, 4 et plus en micro-amas. — Le fait est facile à constater sur des pièces bien choisies, les micro-amas sont au centre de la cellule géante ou de l'amas épithélioïde qui caractérise le follicule ; ces très petits amas produisent la dégénérescence épithélioïde, c'est-à-dire le follicule, parce que la réaction toxique n'a pas été assez vive pour nécroser en bloc les tissus, elle a permis aux éléments cellulaires de réagir, de se grouper en nodule autour du micro-amas bacillaire, mais en même temps l'action toxique a été assez intense pour déterminer au centre du nodule, là où les bacilles agissent le plus puissamment, la dégénéres-

1. Il ne faut tenir compte que des follicules jeunes. Dans les follicules anciens les bacilles sont le plus souvent résorbés par la phagocytose ou nécrosés incolores si bien que le follicule est « deshabité » suivant l'heureuse expression de Gilbert.

cence épithélioïde caractéristique du follicule tuberculeux; le follicule est donc une réaction de défense de moyenne intensité.

3° *Dans les lésions non-folliculaires chroniques et dans quelques lésions aiguës diffuses et légères, les bacilles sont dispersés à l'état d'unité isolée.* — Les exemples en sont innombrables dans les bacillozes humaines; tous les chercheurs se souviennent de la rareté des bacilles dans ces lésions non-folliculaires de la peau du foie des reins; lorsqu'on parvient à les déceler, les bacilles apparaissent isolés, dispersés. Cet éparpillement à l'état d'unité isolées explique leur rareté et même leur absence apparente dans beaucoup de cas. A titre d'exemples je rappelle les bacilles isolés trouvés par Jousset dans les lésions de néphrite, et par moi dans quelques cirrhoses hépatites et tuberculides cutanéo-muqueuses. Dans les lésions expérimentales les bacilles ont la même disposition éparpillée à l'état d'unité isolée. Claude, Milian et nous-même les avons vus très disséminés et isolés dans les cirrhoses bacillaires du cobaye; avec Laroche dans nos tuberculides cutanées expérimentales du cobaye nous ne sommes parvenus que rarement à colorer quelques bacilles isolés et dispersés.

Ces bacilles isolés et dispersés provoquent des lésions non-folliculaires parce que, isolément, chacun des bacilles est impuissant à provoquer la dégénérescence épithélioïde qui définit le follicule; ces bacilles isolés ne font que susciter une réaction inflammatoire des cellules fixées un appel leucocytaire; l'infiltrat interstitiel est diffus ou nodulaire, il reste basophile (1) il n'y aura pas de dégénérescence épithélioïde, c'est-à-dire de follicule parce que l'action toxinique de chaque unité bacillaire isolée est insuffisante, mais cet infiltrat interstitiel pourra devenir scléreux, car les cellules non dégénérées restent capables d'élaborer du collagène. Frappant des épithéliums et des produits de différenciation cellulaires qui sont des éléments fragiles, ces bacilles isolés seront au contraire capables de les faire dégénérer, ils détermineront donc des dégénérescences parenchymateuses, des inflammations viscérales: ils ont pu faire sur ces éléments fragiles ce qu'ils étaient incapables de faire sur les éléments lympho conjonctifs doués de forte vitalité.

En résumé: les réactions non-folliculaires suraiguës, les follicules, les réactions non-folliculaires chroniques, nous semblent trois degrés des réactions des tissus à des actions bacillaires inégalement fortes. Les lésions non-folliculaires nous paraissent représenter la réaction des tissus à des invasions bacillaires soit massives, soit extrêmement

1. L'irritation des cellules endothéliales et des cellules fixes a pu aboutir à la formation d'un plasmode multinucléé premier stade de l'histogénèse de la cellule géante mais l'action toxinique est insuffisante à provoquer au centre du plasmode la dégénérescence audophile, c'est-à-dire à faire du plasmode basophile une cellule géante tuberculoïde.

discrètes ; elles sont des réactions ou violentes ou faibles des tissus ; le follicule représente la réaction à une invasion moyenne, le follicule est donc une réaction intermédiaire entre les bacilloses non-folliculaires suraiguës et les bacilloses non-folliculaires chroniques, le paquet de bacilles a été suffisant pour susciter l'infiltrat nodulaire, mais l'action a été si forte que le centre a subi la dégénérescence épithélioïde caractéristique du follicule.

Ces lois ont été vérifiées non seulement pour la bacilliose, mais encore pour la plus fréquente et la plus tuberculoïde des mycoses : la sporotrichose.

Dans cette conception, il n'y a pas de différences essentielles entre les lésions non-folliculaires et folliculaires, elles forment au contraire une longue chaîne ininterrompue de réactions des tissus : les réactions non-folliculaires destructives aiguës sont à l'une des extrémités de la chaîne, les réactions non-folliculaires chroniques sont à l'autre extrémité, les réactions folliculaires sont des chaînons intermédiaires. Cette conception explique qu'il existe tous les faits de passage et toutes les associations entre les réactions non-folliculaires et folliculaires. Ce ne sont que des aspects réactionnels différents répondant à des actions toxiques inégales. Reliées par tous les intermédiaires, les lésions non-folliculaires aiguës, les réactions folliculaires, les réactions non-folliculaires chroniques, représentent toute la série des modalités de l'inflammation bacillaire des tissus.

L'intensité d'action toxique du bacille dans le tissu envahi commande la réaction de celui-ci.

Le plus souvent les bacilles ayant une virulence moyenne, il faudra pour provoquer le follicule des microamas, et les bacilles isolés ne pourront que susciter des réactions non-folliculaires.

Mais si par exception les bacilles sont doués d'une virulence extrême, des bacilles isolés suffiront à provoquer le follicule, un seul bacille très virulent fera ce que fait un petit groupe de bacilles moyennement virulents.

Inversement des agglomérats massifs de bacilles exceptionnellement atténués, au lieu de créer des lésions non-folliculaires aiguës, ce que feraient des bacilles moyennement virulents, créeront des follicules, car leur action toxique est trop faible, pour déterminer l'infiltrat diffus et la nécrose brutale des lésions non-folliculaires aiguës, mais elle est suffisante pour produire le follicule. Ce sont là les deux seules exceptions aux lois générales que nous avons posées. Ces deux exceptions qui se rapportent la première à des bacilles exceptionnellement virulents, la deuxième à des bacilles exceptionnellement atténués, s'expliquent par le principe même du mécanisme qui régit ces lois et ne s'appliquent qu'aux cas les plus rares.

Ainsi s'expliquent par l'association des deux facteurs : virulence et

mode de dissémination des bacilles, toutes les hypothèses pathogéniques, tous les faits de coexistence et de mélange des deux sortes de lésions folliculaires et non-folliculaires dans un même organe. De ces deux facteurs le mode de dissémination des bacilles est le plus importante; car il s'applique à la grande majorité des faits; en effet, pour l'échelle de virulence habituelle des bacilles, virulence qui peut être très variable, pourvu qu'elle ne soit ni exceptionnellement forte, ni exceptionnellement faible, le déterminisme des lésions ne dépend que du mode de dissémination des bacilles.

TENDANCE DES DIVERS FACTEURS A SE GROUPER. — Pour être le seul facteur nécessaire et suffisant à créer les réactions non-folliculaires, le mode de dissémination des bacilles n'exclut pas l'adjonction des autres facteurs. Bien au contraire ces facteurs, j'y ai insisté, favorisent les réactions non-folliculaires. Dans les disséminations massives de bacilles, si les bacilles sont nombreux et très virulents, l'action n'en sera que plus vive et la réaction n'en sera que plus atypique. Dans la dissémination de bacilles isolés si les bacilles sont peu nombreux, peu virulents, l'action n'en sera que plus faible et la réaction n'en sera que plus atypique, moins folliculaire. S'ils n'arrivent pas par les petits vaisseaux, les bacilles n'en feront que plus facilement des réactions atypiques, ce que font, à l'endocarde, l'inoculation intra-cardiaque ou l'injection dans les gros vaisseaux, les inoculations en surface des séreuses, à la peau, l'inoculation par frottis épidermique. Si le terrain est résistant et oppose à un bacille virulent une réaction vive, l'action du bacille isolé n'en sera que plus faible et le follicule ne pourra avoir lieu, car les éléments ne dégèneront pas pour former des cellules épithélioïdes. Enfin des bacilles habitués à faire des lésions atypiques, s'ils sont isolés, n'en continueront que plus facilement à faire des réactions non-folliculaires.

L'association de facteurs adjuvants a donc un rôle manifeste, et l'on peut penser que précisément ces facteurs adjuvants (virulence, nombre, résistance du terrain) créent des lésions atypiques parce qu'ils déterminent les deux modes de dissémination du bacille. Ainsi s'expliqueraient l'importance et l'inconstance des facteurs adjuvants, puisque le mode de dissémination bacillaire serait l'intermédiaire nécessaire. Les facteurs adjuvants agiraient donc en favorisant l'un des deux modes de dissémination du bacille (1):

1. C'est parce que les bacilles sont nombreux, parce qu'ils sont très virulents, et que le terrain est peu résistant, qu'ils se reproduisent en grand nombre et forment des masses qui créent les tuberculoses atypiques aiguës, au contraire, c'est parce que les bacilles sont peu nombreux, peu virulents, parce que le terrain est résistant, qu'ils se multiplient peu, qu'ils arrivent un à un, diffusent un à un dans le tissu envahi, qu'ils restent isolés dans les tissus, et qu'ils créent les bacillooses non folliculaires chroniques.

Le mécanisme des réactions non-folliculaires est donc presque toujours complexe.

CONCLUSIONS PATHOGÉNIQUES

I. — La plupart des bacilloses non-folliculaires ou tuberculoses histologiquement atypiques sont dues à l'action locale du bacille de Koch. Ce sont des réactions de défense, ou trop vives ou trop faibles des tissus au bacille de Koch, agissant localement par ses poisons adhérents, et l'on doit ajouter par ses toxines diffusibles diffusant localement. Les anciennes théories des processus associés et de l'intoxication générale tuberculinique ne s'appliquent qu'à quelques cas particuliers et doivent être abandonnées comme théories générales.

II. — Le déterminisme de ces bacilloses locales est resté longtemps obscur. De nombreux facteurs ont été invoqués par les auteurs, pour expliquer l'atypie histologique des lésions (atténuation des bacilles, résistance du terrain, etc.). Ces facteurs, sur tout lorsqu'ils s'associent, incitent le bacille à provoquer des lésions non-folliculaires. Mais aucun ne semble suffisant à la production des réactions atypiques.

Au contraire, le mode de dissémination des bacilles a un rôle prépondérant, sinon exclusif, dans presque tous les cas.

Deux modes contraires de dissémination bacillaire déterminent des réactions non-folliculaires :

1° Les bacilles, en masses diffuses ou agglomérées, qu'ils soient de virulence extrême ou moyenne, provoquent les infiltrats cellulaires et nécroses diffuses atypiques des bacilloses non-folliculaires aiguës destructives.

2° Les bacilles, disséminés et isolés, qu'ils soient de virulence moyenne, faible ou nulle, provoquent les infiltrats, proliférations, dégénérescences, sclérose non-folliculaire des bacilloses chroniques et aiguës.

Ces conditions du mode de dissémination des bacilles s'appliquent à la grande majorité des cas, tous ceux où la virulence des bacilles est forte, moyenne ou faible. Il n'est d'exception que pour des bacilles très virulents isolés, qui, quoique isolés, suffisent à provoquer des follicules ; il faudrait alors l'association d'un autre facteur ; la résistance du terrain, pour qu'ils créent des réactions atypiques.

Le mode de dissémination des bacilles est donc le plus important des facteurs, incitant le bacille à créer des lésions atypiques. Il est parfois seul, car, seul, il est suffisant et nécessaire, mais le plus souvent, il s'associe aux autres facteurs invoqués par les auteurs (résistance du terrain, etc.), et il semble que la réunion de tous ces facteurs contribuent à déterminer l'un des modes de dissémination bacillaire, nécessaire au déterminisme des lésions non-folliculaires ; le mode de

dissémination bacillaire serait l'intermédiaire obligé. En temps que facteur second, le terrain reprend son rôle capital : suivant les terrains, les réactions sont variables ; chaque malade a sa personnalité morbide et suivant une expression, juste, il n'y a pas de bacilliose, il n'y a que des bacillaires.

Cette hypothèse de l'importance majeure du mode de dissémination des bacilles dans le déterminisme des lésions atypiques, explique toutes les exceptions qui avec les seuls facteurs classiques s'expliquaient mal ; par exemple les coexistences de lésions folliculaires et non-folliculaires sur un même tissu d'un même animal.

III. — Les divers modes de dissémination bacillaire : amas, micro-amas, unité isolée, qui créent les trois grandes formules histologiques : bacilloses non-folliculaires aiguës destructives — follicules — bacilloses non-folliculaires, non destructives, correspondent en dernière analyse à des actions toxiques inégalement fortes. Les tuberculoses non-folliculaires forment deux groupes extrêmes : les unes bacilloses aiguës répondant à une action massive trop vive des bacilles ; les autres tuberculoses chroniques répondant à une action trop faible des bacilles isolés. Ces deux groupes sont reliés par d'insensibles transitions ; le follicule tuberculeux, réaction de défense d'intensité moyenne, est l'une de ces transitions. Ainsi s'explique qu'il y ait tous les intermédiaires entre les tuberculoses atypiques aiguës et le follicule d'une part, entre le follicule et les tuberculoses atypiques chroniques d'autre part.

CONCLUSIONS

Chacun des chapitres a eu ses conclusions particulières. De l'ensemble de cette étude, se dégage une conclusion générale, qui est une sorte de résumé des réactions des tissus au bacille de Koch :

Le polymorphisme des réactions bacillaires est infini. Le bacille de Koch suscite dans les tissus : 1° des follicules complets ou incomplets, 2° des lésions non-folliculaires multiples extrêmement variées, 3° des lésions minimales, ou si légères et si fugaces que les tissus ne semblent pas avoir réagi.

1° **Follicules.** — Le bacille crée des tubercules nodulaires et des infiltrations tuberculeuses diffuses, caractérisés par le follicule tuberculeux complet ou incomplet. Observées dans tous les tissus, ces réactions folliculaires résumaient autrefois, avec leurs diverses variétés giganto-cellulaire et épithélioïde, l'histologie pathologique de toute la tuberculose. En réalité, le follicule n'est qu'une réaction contingente, un point de dégénérescence épithélioïde ou mieux une épithélioïdisation nodulaire au milieu d'une réaction inflammatoire non-folliculaire. Il représente une réaction défensive et dégénérative des tissus à une action toxique moyenne, telle que la provoque le plus souvent un microamas de bacilles de virulence habituelle, ou un bacille de virulence exceptionnellement forte.

2° **Lésions non-folliculaires.** — Le bacille crée des réactions non-folliculaires : infiltrats cellulaires et scléroses, dégénérescence et nécrose, hyperplasies, atrophies... Leurs variétés sont nombreuses :

Tantôt elles ne sont que le début ou la fin d'une formation folliculaire : elles sont dites pré ou post-folliculaires. Tantôt elles existent seules dans l'organe étudié, on les appelle non-folliculaires pures ou extra-folliculaires.

Ces lésions non-folliculaires sont alors associées le plus souvent à des réactions folliculaires des autres organes, on dit qu'il y a bacillose non-folliculaire et tuberculose folliculaire dans des organes différents.

Parfois ces réactions non-folliculaires sont les seules lésions que révèle l'autopsie, il n'y a ni tubercules, ni granulations miliaires ; on dit que la bacillose existe sans tuberculose : les exemples en paraissent encore rares, sans doute parce qu'on les recherche mal. On les a

déjà cités au rein, à la peau, à l'endocarde, etc... Telles sont les typhobacillooses de Landouzy sans granulations, reproduites expérimentalement par Yersin et par nous-même ; les septicémies bacillaires aiguës et subaiguës avec néphrite (Jousset) ; avec endocardite (Brailon et Jousset OEttinger) ; avec localisations multiples « pulmonaires et pleurales, cutanées (érythème noueux, érythème polymorphe), périostées (nodosités fibreuses du crâne et des coudes), articulaires et périarticulaires, endo et péricardiques, » (Landouzy et Lœderich chez l'adulte) avec détermination ; chendo-carditique pulmonaires et méningées (Landouzy et Gougerot chez le nourrisson).

Ces réactions bacillaires non folliculaires s'observent dans tous les organes et dans tous les tissus ; elles peuvent revêtir tous les modes anatomiques connus. La plupart d'entre elles sont dues à l'action locale du bacille agissant à la fois par ses poisons adhérents et par ses toxines solubles diffusant autour de lui. Par opposition au follicule, qui est une réaction défensive de moyenne intensité, elles semblent être des réactions à des actions bacillaires ou trop vives ou trop faibles.

3° Réactions minimales ou absence de réaction. — Enfin il peut y avoir bacilliose sans réaction des tissus ou avec des réactions si faibles qu'elles semblent nulles. Ces faits paraissent assez rares mais sont connus depuis longtemps ; Raymond, Durand, Fardel décrivent dans leur thèse un rein (obs. n° 3) relativement intact dans ses éléments bien que bourré de bacilles. Foulerton et Hillier (1901), Jousset (1904), Léon Bernard et Salomon (1908), ont par les inoculations des urines démontré le passage des bacilles à travers le rein pourtant à l'autopsie les reins étaient presque indemnes ou atteints de « néphrite ultra-légère ». Les viscères, notamment le foie des typhobacillooses expérimentales sont bacillifères bien que les lésions appréciables soient parfois presque nulles ; Cornil avait cité des cas où les vaisseaux méningés étaient pleins de bacilles alors que les tissus environnants étaient indemnes.

Pourquoi cette absence de réaction des tissus, malgré que les bacilles y existent en très grand nombre ? Plusieurs hypothèses peuvent être soulevées : Est-ce impuissance des tissus à réagir ou défaut de temps devant une action toxique exceptionnellement violente due à des gros amas et masses bacillaires. Est-ce au contraire insuffisance d'action de bacilles très disséminés et isolés. Ne serait-ce pas surtout une non-fixation des bacilles circulants : les bacilles restent dans les vaisseaux, se multiplient dans le sang, y sécrètent leurs toxines qui se répandent partout, font la gravité de la maladie et peuvent entraîner la mort, mais, ne se fixant pas, ils ne créent pas de lésions localisées.

Entre ces trois ordres de faits : follicules, réactions non folliculaires, bacillooses sans réaction ou à réactions minimales, il existe

toutes les transitions ; et loin de les opposer il faut les réunir en une chaîne ininterrompue ; sur des terrains divers (car il y a plutôt des bacillaires que des bacilloles) ce ne sont que des modes différents de réaction des tissus à une même cause inégale et variable dans son action toxique.

On aboutit à la conception et à la définition de la tuberculo-bacillose de Landouzy, toxi-infection aux localisations multiples, aux manifestations anatomo-cliniques polymorphes, maladie uniquement caractérisée par son agent causal : le germe tuberculeux de Villemin et de Koch.

Vu : le Président de la thèse

LANDOUZY

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie

L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Seuls, quelques-uns des très nombreux travaux sur cette question, sont cités dans cette liste et classés chapitre par chapitre. J'ai essayé de rassembler toutes les observations initiales et toutes celles qui apportaient des preuves bactériologiques de la nature bacillaire des bacilloses non-folliculaires. Je renvoie à quelques excellents travaux pour la bibliographie plus complète de certains chapitres et pour les observations confirmatives (1).

HISTORIQUE

- L. LANDOUZY. — Histoire de la tuberculose et tuberculoses atypiques, XXIII^e leçon des *Cliniques de la Charité*, 1882; et Huit leçons du *Cours auxiliaire de pathologie interne* à l'amphithéâtre Laënnec de la Faculté de Paris. Hiver de 1883-1884. 1^{re} leçon des *Cliniques de la Charité*, 1886.
- Pour la bibliographie des travaux antérieurs à 1882 et les discussions des rapports de l'inflammation et de la tuberculose, se reporter à la *thèse d'agrégation* d'HANOT : Des Rapports de l'inflammation avec la tuberculose. Paris, 1883. (Bibliographie très complète, p. 171-174.)
- PIDOUX. — Études générales et pratiques sur la phtisie, 2^e édition, 1874.
- LEBERT. — *Revue mensuelle médico-chirurgicale*, 1877; et *Traité clinique et pratique de la phtisie pulmonaire*, 1879.
- CORNIL ET RANVIER. — Manuel d'histologie pathol., 2^e édition, 1882.
- HÉRARD ET CORNIL. — La phtisie pulmonaire, 1867 (2^e édition avec HANOT, 1888).
- L. LANDOUZY. — Cliniques de l'hôpital Laënnec, 1892-1908.
- LANDOUZY ET M. LABBÉ. — Article Pleurésie de la 1^{re} édition du *Traité de Brouardel et Gilbert*, 1901.
- PONCET. — Tuberculose septicémique, rhumatismale, spécifique. (Trilogie anatomique et clinique de l'infection bacillaire.) *Académie de médecine*, 1904-1907, et *Arch. internat. de Gand*, 1903, vol. I, fasc. 1.
- MOSNY ET LÉON BERNARD. — Article: Tuberculose, in *Traité de Brouardel et Gilbert* 2^e édition, 1905.

1. Je m'excuse d'avance d'avoir, malgré tous mes efforts, oublié des travaux importants; je suis persuadé que l'on verra surgir des observations méconnues et ignorées au fur et à mesure que l'on connaîtra mieux les bacilloses non-folliculaires.

- LÉON BERNARD ET GOUGEROT. — Lésions non-folliculaires de la tuberculose. *Société de la Tuberculose*, 11 juin 1908, in *Bulletin médical*, et *Congrès de Washington*, septembre-octobre 1908.
- PONCET. — De la tuberculose inflammatoire. *Soc. de Chirurgie*, 19 juin et 1^{er}, 15 et 22 juillet 1908. *Discussions*: P. DELLET, TUFFIER, BROCA.
- A. BROCA. — Lettres au professeur Poncet, de Lyon, sur la tuberculose inflammatoire, d'après une discussion à la Société de chirurgie. *Tribune médicale*, août et sept. 1908, n^{os} 34, 35, 36, 37, 38.
- L. LANDOUZY. — Cent ans de phtisiologie, 1808-1908. (*Lecture au 2^e Congrès international de la tuberculose*: Washington, septembre 1908.) Masson, Paris, 1908.

FOIE

Bibliographie dans : GOUGEROT Tuberculose hépatique (revue générale). *Revue de la Tuberculose*, déc. 1906 et fév. 1907, p. 473 et p. 33.
Je ne cite ici que les principaux mémoires :

HUTINEL. — Étude sur quelques cas de cirrhose avec stéatose du foie. *France médicale*, 1881, p. 352, 374, 403, 414, 437.

SABOURIN. — Contribution à l'étude anatomo-pathologique des cirrhoses graisseuses. *Archives de physio normale et pathologique*, 1881, p. 584; et *Revue de médecine*, 1884, p. 113.

BRISAUD ET TOUPET. — Tuberculose du foie avec cirrhose tuberculeuse. *Journal de Verneuil, études sur la tuberculose*, 1^{er} fascicule, 1887, p. 124.

HANOT ET LAUTH. — Études sur le foie gras des tuberculeux. *Recueils de Verneuil*, 1887, t. I, p. 480.

LAUTH. — Cirrhoses tuberculeuses. *Th. de Paris*, janv. 1888.

LAURE ET HONORAT. — Étude sur la cirrhose infantile. *Revue des maladies de l'enfance*, 1887, p. 97 et 159.

BOUCHARD ET CHARRIN. — Dégénérescence amyloïde expérimentale. *Soc. de Biol.*, 13 oct. 1888, p. 688 ; 13 mai et 16 déc. 1893.

HANOT. — Sur la cirrhose tuberculeuse hépatique. Congrès de la tuberculose, 1888, p. 211 (foie ficelé).

HANOT ET GILBERT. — *Archives gén. de médecine*, 1889, p. 513 ; *Soc. méd. Hôp.*, 23 mai 1890.

— Cirrhoses expérimentales. *Soc. de Biol.*, 25 octobre 1890 et janvier 1892 (foie ficelé), p. 580.

RIBIERRE. — Cirrhose à type monocellulaire (avec ictère final sans ascite) chez un tuberculeux. *Soc. anat.*, juin 1889.

HUTINEL. — Sur une forme clinique d'hépatite tuberculeuse chez les enfants. *Bull. méd.*, 29 décembre 1889, p. 1595, et 1890, p. 33.

CADIOT, GILBERT ET ROGER. — Note sur l'anatomie pathologique de la tuberculose du foie chez la poule et le faisan. *Soc. de Biol.*, 18 octobre 1890.

ILLIET. — Tuberculose du foie. *Thèse de Paris*, 1892.

PAGLIANO. — Cirrhose atrophique. *Journal de Bordeaux*, 3 juillet 1892.

- AUCHÉ. — Cirrhoses expérimentales. *Médecine moderne*, 9 juillet 1892, n° 55, p. 433.
- IIUTINEL. — Cirrhose cardio-tuberculeuse. *Revue des maladies de l'enfance*, 1893, p. 529, 1894, p. 15.
- HAUSHALTER. — Cirrhoses expérimentales. *Arch. de méd. exp.*, VII, 6, 1893.
- CADIOT ET GILBERT. — Tuberculoses spontanées des animaux. *Soc. biol.*, 1894, p. 792.
- WIDAL ET BEZANÇON. — Cirrhose expérimentale. *Soc. biol.*, 29 décembre 1894, p. 876.
- CHAUFFARD. — Tuberculose du foie, in *Traité de médecine* de Charcot, Bouchard, Brissaud; et GILBERT ET SURMONT, in *Traité de Brouardel et Gilbert*, 1898.
- PÉRON. — Cirrhose tuberculeuse (forme ictérique). *Soc. anat.*, 2 avril 1898, et stéatose in *Chauffard, Traité de médecine*. V. p. 288.
- GILBERT ET CASTAIGNE. — Note sur un cas de cirrhose tuberculeuse partielle avec dégénérescence graisseuse et hépatite parenchymateuse (*Soc. de Biol.*, 3 juin 1899, p. 464).
- Etude sur la cirrhose hypertrophique diffuse alcoolique et tuberculeuse. *S. M. H.*, fév. 1901, p. 63.
- ARLOING. — Cirrhose tuberculeuse graisseuse hypertrophique. *Soc. des sc. méd. de Lyon*, 1902.
- TRIBOULET. — A propos de tuberculose et de cirrhoses à gros foies avec ascite dites alcooliques. *S. M. H.*, 24 avril 1903.
- JOUSSET. — Crypto-tuberculoses. *S. M. H.*, 1^{er} mai 1903.
- BEZANÇON ET GRIFFON. — Cirrhoses expérimentales. *S. M. H.*, 29 mai 1903, p. 588.
- CLAUDE. — Cirrhoses expérimentales. *S. M. H.*, 5 juin 1903, p. 619.
- THÉVENOT. — Cirrhoses expérimentales. *Lyon médical*, 8 mai 1904.
- BERNARD ET SABAREANU. — Sur un cas de tuberculose du foie. *Tribune médicale*, 3 septembre 1904.
- BLONDIN. — Essai sur le rôle du bacille de Koch dans la genèse de certaines cirrhoses du foie dites alcooliques. *Thèse de Paris*, 1905 (obs. XVIII, p. 116. Philibert et Blondin).
- GOUGEROT. — Notes sur les cirrhoses tuberculeuses du foie (contribution à l'étude des tuberculoses atypiques). *Tribune médicale*, 26 et 30 juin 1906; et in *thèse* de Rouyé, juillet 1906 : De la sclérotuberculose du foie.
- MILIAN. — Cirrhose expérimentale. *S. M. H.*, 1906.
- J. CHALIER. — Rôle de la tuberculose dans la pathogénie du diabète sucré. *Progrès médical*, n° 52, p. 905, 28 déc. 1907.
- M. LABBÉ. — Diabète et tuberculose (Leçon clinique, 1907-1908). *Gaz. des hôp.*, 30 juillet 1908, p. 1023.
- O. STÖRCK. — Über Experimentelle Leberzirrhose auf tuberculöser Basis. *Wien. klin. W.*, n° 28, 1907.
- BRANDTS C.-E. — Über die Wechselbeziehungen von Lymphosarkomatose und Tuberkulose; gleichzeitig zur experimentillen Leberzirrhose. *Münch. Med. W.*, n° 14, p. 735, 7 avril 1908.

ESMEIN ET LECONTE. — Sur un cas de « cirrhose de Hanot » de nature tuberculeuse. *Tribune médicale*, 25 juillet 1908, p. 453.

H. GOUGEROT. — Insuffisance hépatique terminale des tuberculeux. Ictères graves bacillaires. *Tribune médicale*, 1^{er} août 1908, n° 31, p. 469.

— Reproduction expérimentale des cirrhoses tuberculeuses du foie. *Revue de médecine*, 1909.

PEAU

Bibliographie in Thèse de PAUTRIER, Paris 1903 (indications très complètes résumées à la fin de chaque chapitre); et in GOUGEROT : Revue générale de la *Gazette des hôpitaux*, 1906, n° 93, p. 1107, n° 96, p. 1143 et p. 1167. (Je ne cite ici que quelques travaux.)

BESNIER. — Notes de la traduction du *Traité de Kaposi*, 2^e édition (1891); et: La nature et le traitement du lupus, *Annales de Dermatologie*, 1880 et 1882.

LANDOUZY. — Cliniques de la Charité, 1882-1888; de l'hôpital Laënnec, 1893-1908; in *Sérothérapies*, 1892; Congrès de Reims, août 1907; et Académie de Médecine, 1908.

HALLOPEAU. — Rapport au Congrès de Londres, 1896.

DARIER. — Rapport au Congrès de Paris, 1900; et leçons cliniques de l'hôpital Broca, 1905-1906-1907.

DE BEURMANN ET H. GOUGEROT. — Un cas d'angiokératome de Mibelli. *Société de Dermatologie*, nov. 1905, in *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, p. 875.

— Lichen plan palmaire. Deux observations: l'une à larges papules, l'autre à pointillé rouge. *Société de Dermatologie*, novembre 1905, in *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, p. 877

— Dermite faciale atropho-hypertrophique en aires à progression excentrique, d'origine indéterminée, peut-être tuberculeuse. *Société de Dermatologie*, nov. 1905, *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, p. 881.

CARNOT, BENSAUDE ET RIVET. — Un cas de purpura hémorragique grave pré-tuberculeux. *S. M. H.*, 6 avril 1906, p. 374.

NICOLAS ET FAVRE. — Erythème cutané en larges placards extensifs avec atrophodermie à type maculeux chez un tuberculeux. *Annales de Dermatologie*, juillet 1906, p. 625.

H. GOUGEROT. — Lymphosarcoïde (variété nouvelle de sarcoïde). *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, août-septembre 1906. (2 planches hors texte.)

AUDRY. — Leucoplasie et épithéliomatose surtuberculeuses. *Annales de Dermatologie*, 1906, p. 1078.

CIVATTE. — Parapsoriasis. *Thèse de Paris*, 1906.

MOSNY ET HARVIER. — Purpura rhumatoïde tuberculeux, avec fluxions pleurales, survenu spontanément, puis réveillé par des injections de tuberculine. *S. M. H.*, 8 février 1907, p. 134.

- MILIAN. — Ulcère de jambe sclérotuberculeux. *S. M. H.*, 22 mars et 26 juillet 1907, p. 293 et 958.
- La nature tuberculeuse du pityriasis rubrapilaris. *Soc. Dermatologie*, 5 déc. 1907, p. 1067.
- PAUL COURMONT ET COLOMBET. — Syndrome sclérodermique et lésions cutanées d'origine tuberculeuse. *S. M. H. de Lyon*, 17 déc. 1907.
- JOURDANET. — Les tuberculoses cutanées atypiques. *Arch. gén. de médecine*, 1907.
- GOUGEROT ET LAROCHE. — Reproduction expérimentale des tuberculides humaines : tuberculoses cutanées atypiques non-folliculaires. *Soc. de Biolog.*, LXIII, 7 déc. 1907, p. 637.
- Reproduction expérimentale des tuberculides cutanées non-folliculaires histologiquement atypiques (avec figures dans le texte). *Archives de médecine expérimentale*, n° 5, septembre 1908, page 581.
- LETULLE. — Tuberculose du pharynx. *Presse médicale*, n° 50, 20 juin 1908, p. 415.
- GOUGEROT ET LAMY. — Chéloïdes et tuberculose. Observations de chéloïde sur les cicatrices opératoires d'adénites tuberculeuses. *Gazette des hôpitaux*, n° 99, 1^{er} septembre 1908, page 1179.
- GOUGEROT. — Tuberculoses cutanées atypiques non-folliculaires. *Revue de la tuberculose*, 1908, août, n° 4, p. 345, octobre, n° 5, p. 432 décembre, n° 6. *Bibliographie des variétés nouvelles*.
- GOUGEROT ET LAROCHE. — Chéloïde expérimentale. *Société de Biologie*, 24 octobre 1908, t. LXV, p. 342.
- GOUGEROT. — Réactions néoplasiques lympho-conjonctives au bacille de Koch. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, nov. 1903.

MÉNINGES

- RILLIET ET BARTHEZ. — Traité des maladies des enfants.
- DEBOVE ET JOUSSET. — Cliniques de l'hôpital Beaujon, 1905-1906.
- SIREDEY ET TINEL. — *S. M. H.*, 1907.
- BOUCHIER. — Rhumatisme tuberculeux, méningopathies inflammatoires et autres d'origine tuberculeuse. *Thèse Lyon*, 1903.
- VILLARET ET TIXIER. — Méningite tuberculéuse. *Revue de la tuberculose*, 1906, n° 1.
- PAUPE. — La forme hémorragique de la méningite tuberculeuse de l'adulte. *Thèse de Paris*, 1906.
- LORTAT JACOB ET SABARÉANU. — *Revue médicale du Canada*. Montréal, 1904.
- RENAUD. — Contribution à l'étude de la tuberculose du cerveau. *Revue de méd.*, février 1907, p. 134, n° 2.
- GOUGEROT. — Tuberculoses histologiquement atypiques ou bacilloses non-folliculaires du système nerveux. 1^{er} mémoire : Méningites. *Encéphale*, oct. 1908.

ENCÉPHALE

- HAYEM. — Étude sur les diverses formes d'encéphalite. *Thèse Paris*, 1868.
- GANGITANO. — Encéphalite. *Policlinico*, 1897, vol. IV, fasc. 4.
- NONNE. — Sur la pathologie de l'encéphalite non purulente. *Deut. Zeitsch. für. Nervenheilk*, 1900, t. 18.
- PRÉOBAJENSKY. — Études sur l'Encéphalite hémorragique. *Soc. de Neuro-path. et de Psych. de Moscou*, 1900 et *Obozr. psych. névrol. de Saint Pétersbourg*, 1901, p. 401-420.
- RAYMOND ET PHILIPPE. — Encéphalite aiguë hémorragique. *Soc. neurolog.*, 1901, p. 651. — RAYMOND ET CESTAIN. — *Gaz. Hôp.*, 26 juillet 1904, p. 820.
- BOMBICI. — Encéph. hémorr. tuberculeuse. *Rivista sper., di frénitria*, 1902-1903.
- KLIPEL. — P. G. P. d'origine tuberculeuse. III. *Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française*. Bruxelles, 8 août 1903.
- Paralyse générale tuberculeuse. Syndrome paralytique par encéphalite tub. *Revue neurol.*, 15 avril 1905, p. 377.
- ANGLADE. — Paralyse générale et tuberculose. Le rapport médical de l'asile de Bordeaux pour l'année 1903 : *Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 1904.
- BOVR. — Paralyse générale et tuberculose. *Thèse de Paris*, 1903, n° 13.
- ANGLADE ET JACQUIN. — Méningo-encéphalite et méningo-myélite chez un tuberculeux. *Soc. de méd. de Bordeaux*, 1905, etc.
- PASINETTI. — Un cas de poliencéphalite tuberculeuse avec phén. choréïques. *Rivista veneta di sc. med.*, 1904, p. 145-159.
- LAIGNEL LAVASTINE. — Note histologique sur l'écorce cérébrale des tuberculeux. *Congrès internat. de la tub.* Paris, oct. 1905, I, p. 496 ; *Tribune médicale*, 14 mars 1906, p. 182 ; *Revue de médecine*, 1906, p. 303.
- ANGLADE. — Les cérébroscéléroses d'origine tuberculeuse. *Congrès internat. tub.* Paris, oct. 1905, I, p. 486.
- KLIPEL. — Encéphalite avec confusion mentale primitive. *Encéphale*, 1906, p. 356.
- ALQUIER ET BAUDOUIN. — Méningo-encéphalite subaiguë chez un tuberculeux. *Arch. de méd. exp.*, n° 1, janv. 1907.
- CHARTIER. — L'encéphalite aiguë non suppurée. *Thèse de Paris*, 1907.
- JEAN LEPINE. — Étude sur l'encéphalite subaiguë curable des tuberculeux. *Revue de médecine*, 10 septembre 1908, n° 9, p. 820.
- GOUGEROT. — Tuberculoses atypiques du système nerveux : (*Deuxième mémoire* :) Encéphalite aiguë bacillaire non-folliculaire infiltrée dégénérative et nécrosante, *Encéphale*, mars 1909.
- Les Encéphalites bacillaires non-folliculaires (Histoire critique). *Tribune médicale*, 1909.

MOELLE

- RAYMOND. — Leptomyélites infiltrées diffuses tuberculeuses. *Revue de médecine*, 1886, p. 230.
- GRASSET ET ESTOT. — Myélite tuberculeuse. *Revue de médecine*, 1887, p. 127.
- MARFAN. — Hémato-myélie. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 12 mars 1897.
- PHILIPPE ET CESTAN. — Myélites tuberculeuses. *Revue neurologique*, 1899, p. 909.
- SCHMAUS. — Anat. path. de la moelle. *Wiesbaden*, 1909, p. 448 et suiv.
- ODDO ET OLMER. — Méningomyélite tuberculeuse. *Revue de neurologie*, 1901, p. 441.
- DUPRÉ ET DELAMARE. — Myélite tub. et syringomyélie. *Revue neurologique*, 1901, p. 669.
- DUPRÉ, HAUSER ET SÉBILEAU. — Myélite tub. *Revue neurologique* 30 décembre 1903.
- SAND, ROMMELAERE. — Sclérose de la moelle. *Bull. de l'Acad. royale de Belgique*, 1903, p. 693.
- DANA ET RAMSAY HUNT. — Myélite tuberculeuse. *Medical News*, 1904, p. 673.
- RAYMOND ET ALQUIER. — Moelle des pottiques. *Congrès de la tuberculose*, 1905.
- CLAUDE. — Sur l'évolution scléreuse du tuberculome des centres nerveux (moelle). *Congrès de la tuberculose*. Paris, octobre 1905, 1^{re} section, p. 480.
- CLÉMENT. — Myélites tuberculeuses. *Lyon méd.*, 20 mars 1905.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Myélite tub. *Bull. de la Soc. anatomique*, 1906, p. 333.
- GAUSSEL. — Myélites des pottiques. *Archiv. de médecine expér. et d'anatom. path.*, 1906, p. 293.
- ALQUIER. — Mal. de Pott et méningite tuberculeuse. *Revue de la tuberculose*, n° 6, 1906, p. 457.
- Quinze autopsies de mal de Pott chez l'adulte (Étude des lésions nerveuses). *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, n° 6, 1906, p. 30.
- ALQUIER ET LIHERMITTE. — Mal de Pott et syringomyélie. *Revue neurologique*, 30 décembre 1906.
- ALQUIER. — Sur les difficultés du diagnostic entre le mal. de Pott. sans signes rachidiens, la tuberculose de la moelle, la myélite simple des tuberculeux et certaines myélites syphilitiques. *Gazette des Hôpitaux*, 19 février 1907, n° 21.
- ALQUIER. — La tuberculose de la moelle et de ses méninges (*Revue générale*). *Revue de la tuberculose*, avril 1907, n° 2, p. 119.
- GOUGEROT ET J. TROISIER. — Myélites bacillaires. *Tribune médicale*, 1909.
- De la tuberculose dans l'étiologie des affections du système nerveux d'origine obscure et discutée. *Tribune médicale*, 1909.

NERFS

- LANDOUZY. — Sciatique bacillaire, 20^e leçon des Cliniques de la Charité, 1883.
- PITRES ET VAILLARD. — Des névrites multiples chez les tuberculeux. *Revue de médecine*, 1886.
- G. CARRIÈRE. — Névrites tub. *Thèse de Bordeaux*, 1894 ; *Gazette des Hôpitaux*, 21 septembre 1901, n° 109, p. 1041.
- LESAGE. — Névrites tuberculeuses. *Thèse de Paris*, 1900.
- RENON. — Rôle étiologique de la tuberculose dans quelques cas de maladie de Raynaud. *Congrès de Paris*, 1900.
- DURANTE. — Article : Tuberculose des nerfs, in Cornil et Ranvier, p. 744.
- VAISSADE. — De la névralgie faciale tuberculeuse. *Th. Lyon*, 1902.
- MOSSÉ JOSEPH. — Neurofibromatose d'origine tub. *Thèse de Lyon*, 1907-1908.
- SOREL (de Toulouse). — De quelques formes de la polynévrite des tuberculeux et de leur pathogénie. *Province médicale*, n° 32, 8 août 1908.
- GOUGEROT ET J. TROISIER. — Bacilloses non-folliculaires des nerfs. *Tribune médicale*, 1909.

NÉVROSES TUBERCULEUSES

- LANDOUZY. — Asthme tuberculeux. Quatrième leçon des Cliniques de la Charité, 1886.
- JOSEPH DUMAS. — Goitre exophtalmique d'origine tub. *Thèse de Lyon*, 1906-1907.
- GABOURG. — Goitre exophtalmique d'origine tub. *Soc. nat. méd. de Lyon*, 1905.
- MOSSIER. — La chorée d'origine tuberculeuse. *Th. Lyon*, 1905-1906.

PSYCHOPATHIE DES TUBERCULEUX

- HENRI GIMBERT. — Contribution à l'étude des psychonévroses chez les tuberculeux. (*Thèse de Paris*, 1906. (Bibliographie.)

REINS

- COFFIN. — Etude sur le rein des tuberculeux et en particulier sur la néphrite tuberculeuse. *Thèse*, 1890.
- GRANCHER ET H. MARTIN. — Néphrites par tuberculine. *Bull. méd.*, 29 juillet 1891.
- CHAUFFARD. — Néphrite par tuberculine. *Bull. méd.*, 1892, p. 1385-1431.
- D'ANIGO. — Des altérations rénales consécutives à l'élimination de la tuberculine et des bacilles. *Centralbl. f. Bakt*, 1900, n° 8 et 9.
- LANDOUZY ET LÉON BERNARD. — La néphrite parenchymateuse chronique des tuberculeux. *Presse méd.*, 16 mars 1901, p. 121.

- LABBÉ ET CASTAIGNE. — Néphrite parenchymateuse chronique au cours d'une tub. lente. *Soc. méd. hôp.*, 1901, 3^e S. XVIII, p. 407.
- HEYN. — Uber disseminirter Néphritis bacillaris. Tuberkulæser ohne Nieren-Tuberkel. *Virchow's Archiv*. Bd. 165-1 ; 42-80 ; 1901.
- LÉON BERNARD ET SALOMON. — *Soc. de Biol.*, 31 oct. et 7 nov. 1903, 10 déc. 1904, 14 et 21 janv. 1905, 10 nov. 1906 ; *Journal de physiol. et de path. générale*, sept. 1904, mars 1905, juillet 1906, janvier 1907 ; *Arch. de méd. exp.*, nov. 1905.
- SALOMON. — Rech. expér. sur les lésions rénales causées par les poisons tuberculeux. *Thèse de Paris*, 1903-1904 (Bibliographie complète).
- A. JOUSSET. — Rein et bacille de Koch. *Archiv. de méd. expérimentale*, n^o 5, oct. 1904, p. 521.
- LÉON BERNARD. — Les affections tuberculeuses du rein. *Bull. méd.*, n^{os} 8. 10, 12, 1905.
- CURTIS ET CARLIER. — Étude sur une forme particulière de la tuberculose du rein. Le rein polykystique tuberculeux. *Arch. méd. exp.* juillet 1905, p. 438.
- JOUSSET ET JEAN TROISIER. — Néphrite tuberculeuse avec hydrothorax et sérum lactescent ; épreuve de Strauss positive. *S. M. H.*, 16 novembre 1906.
- LÉON BERNARD. — Sur la néphrite épithéliale des tuberculeux. *Soc. méd. Hôp.*, 23 novembre 1906.
- LAVENANT. — La néphrite aiguë tuberculeuse. *Thèse de Paris*, 1906.
- CHALIER (A.). — Pathogénie de l'albuminurie orthostalique. *Presse médicale*, 1907.
- VILLARET. — Tuberculose rénale (Revue générale). *Revue de la tub.*, 1907, p. 187 et 272.
- LÉON BERNARD ET SALOMON. — Bacillurie. *Soc. Tuberculose*, mai 1908.
- DEVIC ET RIEUX. — Néphrite scléreuse atrophique d'origine tuberculeuse. *Revue de médecine*, 10 août 1908, p. 720.
- LÉON BERNARD ET GOUGEROT. — Lésions de néphrite par inoculation de bacilles atténués ou morts (à paraître).

POLYSÉRITES ET PLEURÉSIES

- LANDOUZY. — Cliniques de la Charité, 1882-1886. Les Sérothérapies. Traité Brouardel et Gilbert.
- PÉRON. — Pleurésies tub. *Thèse de Paris*, 1896 ; et *Presse médicale*, 1898, p. 93.
- HOREAU. — Les périviscérites et la tuberculose fibreuse généralisée aux séreuses. *Thèse de Paris*, 1905-1906.
- PONCET ET LERICHE. — La maladie de N. Finsen (périviscérites bacillaires). *Gaz. Hôp.*, 5 mars 1907.

ENDOCARDE ET PÉRICARDE

- G. LION. — *France Médicale*, 1892.
- TEISSIER. — Des lésions de l'endocarde chez les tuberculeux. (Maladies du cœur et tuberculose.) *Thèse de Paris*, 1894.

- LONDE ET PETIT. — *Archives gén. de méd.*, 1894.
- LEYDEN. — *Deutsche Med. Woch.*, 1896.
- BANQUET. — Contribution à l'étude anatomo-pathologique de l'endocardite tuberculeuse. *Thèse de Bordeaux*, 1898.
- ÉTIENNE. — Des endocardites dans la tuberculose et en particulier des endocardites à bacilles de Koch. *Arch. de méd. exp.*, 1898.
- CORNIL ET AGUERRE. — *Soc. anat.*, mai 1899, p. 434.
- CORNIL ET CHANTEMESSE. — Reproduction expérimentale de l'artérite bacillaire non-folliculaire. *Soc. anat.* (in BRAILLON: *Thèse*, 1904, p. 55).
- PONCET ET DOR. — Observation rapportée par Patel: Tuberculose pulmonaire 3^e degré... Insuffisance aortique, végétation valvulaire, inoculations positives au cobaye. Reproduction expérimentale des lésions valvulaires. *Revue de Chirurgie*, 1901.
- VERDEAU. — Cardiopathies inflammatoires d'origine tuberculeuse. *Th. Lyon*, 1902.
- BRAILLON ET JOUSSET. — Septicémie et endocardite tuberculeuses « primitives » diagnostiquées pendant la vie. *S. M. H.*, 3 juillet 1903.
- FERRAND ET RATHERY. — Tuberculose de la rate et de l'endocarde sans tuberculose pulmonaire. *S. M. H.*, 19 février 1903.
- CHAPPÉ (élève de Barbier). — De la tuberculose du péricarde chez les enfants. *Thèse de Paris*, 1903.
- MOYNET. — Tuberculose inflammatoire, péricardite inflammatoire d'origine tuberculeuse. *Th. Lyon*, 1904.
- CHARTIER. — Lésions d'origine tuberculeuse de l'appareil cardio-vasculaire. *Revue de la tuberculose*, fév.-avril 1904, p. 41.
- LORTAT-JACOB ET SABARÉANU. — Présence de bacilles de Koch dans une endocardite mitrale à processus fibrocalcaire intense, chez un phthisique fibreux. *Soc. anat.*, 11 mars 1904; et *Revue de méd.*, 1908.
- OEETTINGER ET BRAILLON. — Endocardite tuberculeuse primitive. *S. M. H.*, 15 juillet 1904.
- BRAILLON. — Tuberculose et maladies du cœur: De l'endocardite tuberculeuse simple. *Thèse de Paris*, 1904.
- LÉON BERNARD ET SALOMON. — Tuberculose expérimentale de l'endocarde. *Soc. de Biol.*, 5 nov. 1904.
- Tub. expérimentale du cœur et de l'aorte. *Revue de méd.*, 10 janvier 1905, p. 49.
- L. THEVENOT. — Tuberculose inflammatoire du cœur du péricarde. *Gaz. Hôp.*, 20 avril 1905, p. 543.
- MALMONTÉ. — Tuberculose pulmonaire et rétrécissement mitral pur. *Thèse de Lyon*, 1905.
- BRINDO DE VECCHI. — Étude expérimentale sur l'endocardite tuberculeuse. *Riforma medica*, n° 16, 22 avril 1906.
- PAULY. — Endocardite végétante tuberculeuse. *S. M. H. Lyon*, 25 avril 1906.
- J RHENTER. — Symphyse péricardique et endocardite ancienne d'origine tub. *S. des sc. méd. de Lyon*, 27 nov. 1907.
- CHALIER (A.). — Tuberculose inflammatoire des artères. *Progrès médical*, 1907.
- LANDOUZY ET LOEDERICH. — *Revue de méd.*, 10 sept. 1908.

- BARBIER. — Endocardite tub. *Soc. de Pédiat.*, 18 fév. 1908; *Soc. de la tuberculose*, janvier 1907 (in *Bulletin médical*, 1907, p. 168); et avec LAROÛHE: *Ibid.*, nov. 1908.
- LANDOUZY ET GOUGEROT. — Endocardites bacillaires infantiles. Endocardites secondaires. Endocardites primitives septicémiques non-folliculaires. *Presse médicale*, 7 novembre 1908, n° 90, page 713.
- LESNÉ ET RAVAUT. — Recherches expérimentales sur la phlébite des tuberculeux. *Semaine médicale*, 10 octobre 1900.
- COLLARD. — Contribution à l'étude des phlébites des membres chez les tuberculeux. *Thèse Paris*, 19 juillet 1904.
- GUIDO SOTTI. — Myocardite tuberculeuse à type hémorragique. *Acad. Méd. Turin*, 4 mars 1904.
- N. FIESSINGER. — Le myocarde des tuberculeux en dehors de la tuberculose myocardique. *Archives de méd. exp.*, n° 6, nov. 1906, p. 791. (*Bibliographie in Raviart. Tuberculose du myocarde. Archives de méd. exp.*, mars 1906.)

ARTHROPATHIES BACILLAIRES NON-FOLLICULAIRES (« RHUMATISME TUBERCULEUX » de PONCET).

- Bibliographie complète jusqu'à 1905 dans Mailland, *Archives générales de médecine*, 1905; puis dans Alamartine (*Revue générale*), *Revue de médecine*, 1907
- O.-C. POWELL. — Essai sur le pseudo-rhumatisme articulaire dans le cours de la diathèse tuberculeuse. *Thèse de Paris*, 1874.
- LANDOUZY. — Arthrites bacillaires atypiques. *Septième leçon des Cliniques de la Charité*, 1886. *Clinique Laënnec*, 1902-1903. Polyarthrite aiguë. Polysérites bacillaires, 1903-1904.
- LANNELONGUE. — Complications articulaires chez un lupique traité par la lymphé de Koch. *Bulletin médical*, 1890, p. 1122.
- COURMONT ET DOR. — *Soc. de Biol.*, nov. 1890, fév. 1891, *Annales de l'œuvre de la tuberculose. Soc. Biol.*, 1900.
- PONCET. — De la polyarthrite tuberculeuse déformante ou pseudo-rhumatisme chronique tuberculeux. *Congrès français de chirurgie*, 1897.
- Du rhumatisme tuberculeux. *Société de médecine de Lyon*, 1901; *Académie de Médecine*, 22 juillet et 22 octobre 1901. *Ibid.*, années 1902-1903-1904-1905-1906-1907-1908.
- PONCET ET DOR. — In *Acad. de méd.*, 1901-1907; *Lyon médical*, 1902-1907; *Revue de chirurgie*, 1901 (*observation publiée par Patel*).
- F. BEZANÇON. — Pseudo-rhumatisme tuberculeux; tuberculose généralisée des séreuses. *S. M. H.*, 24 octobre 1901 et 12 juin 1903.
- L. GALLIARD. — Polyarthrites aiguës tuberculeuses à allures cliniques rhumatismales. *S. M. H.*, 31 octobre 1901.
- LASSERRE (C.). — Des pseudo-rhumatismes tuberculeux. *Étude critique, Thèse de Genève*, 1903.
- BARBIER. — Sur les phénomènes extra-pulmonaires de la tuberculose à la période de germination. Rhumatisme tuberculeux chez l'enfant. *Bulletin médical*, 21 mars 1903, 2 mai.

- MAUCLAIRE. — Les arthrites tuberculeuses d'allure rhumatismale ou rhumatoïdes. *Bulletin médical*, 17 juin 1903.
- GRIFFON. — Un cas de pseudo-rhumatisme tuberculeux primitif ; étude cytoscopique, preuve expérimentale. *S. M. H.*, 5 juin 1903, in numéro du 18 juin, p. 657.
- PÉCHINÉ. — Rhumatisme tub. primitif. *Thèse de Lyon*, 1903.
- PONCET ET MAILLAND. — Rhumatisme tuberculeux (pseudo-rhum. d'origine tuberculeuse). *L'œuvre médico chirurgicale*, n° 34, 1^{er} août 1903.
- PONCET ET LERICHE. — Anatomie pathologique du rhumatisme tuberculeux (tuberculose inflammatoire et ses localisations ostéo-articulaires). Acad. de méd., 13 mars 1906 (*Lyon médical*, 18 et 25 mars 1906).
- FERNET (Charles). — De la tuberculose articulaire et abarticulaire et des séries morbides parallèles. *Acad. méd.*, 6 octobre 1903.
- Rhumatisme tuberculeux et arthropathies tuberculeuses. *Acad. de méd.*, 2 octobre 1903.
- BROCA (A.). — Arthrites tuberculeuses à forme rhumatismale. Hydarthrose tuberculeuse du genou. *Gaz. hôpitaux*, 1904.
- A. PONCET ET LERICHE. — Rhumatisme tuberculeux ankylosant. *Acad. de méd.*, 18 oct. 1904 ; et *Revue de chirurgie*, 10 janv. 1905.
- TEISSIER. — Les formes cliniques du rhumatisme chronique. *Congrès Liège*, 1905.
- TEISSIER ET ROCQUES. In *Brouardel et Gilbert*, fasc. VIII, p. 230.
- ARLOING. — Congrès de la tuberculose. Paris, 1905.
- MOURIQUAND. — Rhum. tuberculeux ; autopsie ; lésions articulaires, pulmonaires et aortiques. *S. M. H. de Lyon*, 18 juillet 1906.
- Gy. — Bacillémie à déterminations articulaires chez un tuberculeux pulmonaire. *Bulletin médical*, 20 fév. 1907, p. 143.
- MILIAN. — Rhumatisme tub., inoculat. liquide d'arthrite sèche coxofémurale. *S. M. H.*, 3 mai 1907.
- PIERRE DELBET ET P. CARTIER. — Dystrophie articulaire due au bacille de la tub. *Acad. de méd.*, 14 avril 1908.
- PONCET. — Rhum. tub. *S. M. H.*, 24 juillet 1908, n° 27, p. 151. A propos de la discussion de SOUQUES, *S. M. H.*, 10 juillet, p. 79.
- ARLOING ET THEVENOT. — *Acad. des Sciences*, 16 mars 1908 (et d'après Poncet, *S. M. H.*, 24 juillet 1908).

POUMONS

- CORNIL ET RANVIER. — (Pneumonies et broncho-pneumonies tub.). *Manuel d'Histologie pathologique*, 2^e édition, 1881.
- LANDOUZY. — Emphysème. *Cliniques de la Charité*, 1882-86 ; et IIRTZ, *Thèse* de 1878.
- THAON. — Reproduction expérimentale des pneumonies tuberculeuses non-folliculaires. *Soc. Biol.*, 1885.
- LANDOUZY ET QUEYRAT. — Spléno-pneumonie bacillaire. *Revue de médecine*, 1886.
- BARBIER. — Splénisations non-folliculaires des tuberculeux. *Soc. tub.*, in *Bulletin médical*, 1907, p. 168.

L. MALLOIZEL. — Tub. éphémère atypique ; splénopneumonies tub. *Médecin praticien*, 4 et 11 février 1908, p. 69.

ESTOMAC

HANOT ET GOMBAULT. — Étude sur la gastrite chronique avec sclérose sous-muqueuse hypertrophique et rétro-péritonite calleuse (linite). *Arch. de phys.*, 1882, p. 450.

MARFAN. — Troubles et lésions gastriques dans la phtisie pulmonaire. *Thèse de Paris*, 1887.

LECLERC ET VILLARD. — *Lyon médical*, 1900, p. 271 ; et in *Thèse de Patel*, Lyon, 1902. Tumeur fibreuse, inflammation de l'estomac due à la tuberculose. Quelques mois plus tard cette femme s'est sentie atteinte de tuberculose pulmonaire et de péritonite tuberculeuse (Leriche, communication écrite).

PATELLA. — Sclérose du pylore. *Congrès de la tub.*, Naples, 1901.

F. ARLOING. — Tub. de l'estomac. *Thèse de Lyon*, 1902-1903.

RICARD ET CHEVRIER. — Sténoses du pylore. *Revue de Chirurgie*, 1905.

HANAU. — Gastrite ulcéreuse chez un tuberculeux. *Virchow's Archiv.*, t. CVIII, p. 221.

F.-X. GOURAUD. — De la tuberculose de l'estomac (*Revue générale*), *Revue de la tub.*, avril 1906, p. 143 ; et PRZEWSKI (*Revue générale*). *Virchow's Archiv.*, 15 avril 1902.

PONCET ET LERICHE. — Inflammation de l'estomac, tumeurs et sténoses pyloriques d'origine tuberculeuse. *Soc. de chirurg.*, 20 mai 1908 ; *Lyon médical*, p. 1168, n° 21 (24 mai).

TUBERCULOSE INTESTINALE

Jusqu'en 1904. Bibliographie dans la *Revue générale* de HENRI VERLIAC. Les différentes formes de la tuberculose intestinale. *Revue de la tuberculose*, 1904, p. 159, n° 3 juin.

BOUILLY. — *Soc. chirurgie*, 11 juillet 1888 et *Congrès de Chirurgie*, 1889.

BENDER. — Über Lupus der Schleimhäute. *Vierjahr für Dermat. und Syph.*, Wien, 1888.

RECLUS. — Cliniques.

DARIER. — *Soc. anat.*, février 1890 ; et *Presse médicale*.

HARTMANN ET PILLIET. — Typhlite tuberculeuse chronique. *Soc. anat.*, 31 juillet et 27 novembre 1891.

QUÉNU ET HARTMANN. — Chirurgie du rectum.

SACHS. — *Archives de Lagenbeck*, 1892.

DIEULAFOY. — Tuberculome hypertrophique du cœcum. *Cliniques de l'Hôtel-Dieu*, 1902 (*Semaine méd.*, 8 octobre 1902).

PATEL. — *Thèse Lyon*, 1902.

SOURDILLE. — Rétrécissement tuberculeux du rectum. *Archiv. de méd.*, 1895 ; et *Soc. anat.*, 1896.

- TOUPET ET HARTMANN. — Quelques points d'anatomie pathologique du rétrécissement du rectum. *Soc. anat.*, 1894 ; *Semaine médicale*, 1895.
- BEZANÇON ET LAPOINTE. — Tuberculose intestinale hypertrophique (côlons). *Presse médicale*, mai 1898.
- QUÉNU ET JUDET. — Rétrécissements fibreux de l'intestin grêle dus à la tuberculose. *Revue de chirurgie*, 1901, p. 666.
- BORREIL. — Rhumatisme tuberculeux abarticulaire. Entéro-colite d'origine tuberculeuse. *Thèse Lyon*, 1903.
- BÉRARD ET LERICHÉ. — Des sténoses tuberculeuses de l'intestin grêle. *Soc. de chirurgie*, 7 juillet 1904 ; *Revue de Chir.*, août et septembre 1904.
- BÉRARD ET PATEL. — Tuberculose intestinale. *Encyclopédie Léauté*, mai 1905.
- A. PONCET ET LERICHÉ. — Tuberculose inflammatoire, localisations multiples en particulier sur l'estomac, l'intestin etc. *Académie*, 30 mai 1905, p. 532 ; et *Lyon médical*, 4 juin 1905.
- CAVAILLON ET BARDIN. — Des néoplasies inflammatoires du côlon pelvien. *Gaz. des Hôp.*, n° 15, 1907, n° 16, p. 183 (*Revue générale*) ; — et BARDIN, *Thèse de Lyon*, 1906-1907.
- ALAMARTINE. — Tuberculose inflammatoire du côlon pelvien. Contribution à l'étude du rôle de la tuberculose dans les tumeurs et rétrécissements inflammatoires du tube digestif. *Bulletin médical*, n° 4, 1908, 11 janvier.

PANCRÉAS

- CARNOT. — De la sclérose tuberculeuse du pancréas. *C. R. Acad. Sciences*, 1897. — Recherches expérimentales et cliniques sur les pancréatites. *Thèse de Paris*, 1898. — Article tuberculose du pancréas dans la nouvelle édition du *Brouardel et Gilbert*, 1908, p. 273.
- KLIPPEL. — Pancréas infectieux. *Arch. gén. de méd.*, 1897 et 1899.
- KLIPPEL ET LEFAS. — Pancréas et cirrhoses. *Revue de médecine*, 1903.
- LEFAS. — *Arch. gén. de méd.*, 1899 et 1900.
- M. SALOMON ET P. HALBRON. — Altérations du pancréas dans la tuberculose humaine et expérimentale. 36^e session de l'Association française pour l'avancement des sciences. Reims, 1-6 août 1907.
- AIEVOLI. — Les conquêtes cliniques anatomo-pathologiques et expérimentales dans le domaine de la tuberculose des glandes salivaires. *Arch. gén. de méd.*, 4 septembre 1906 (traduction de Lefas), p. 2260.

GLANDES VASCULAIRES INTERNES

- ROGER ET GARNIER. — Sclérose du corps thyroïde chez les tuberculeux. *Soc. de Biol.*, 30 juillet 1898. *Arch. gén. de méd.*, avril 1900, p. 873.

- LOEPER ET OPPENHEIM. — *Société de Biologie*, 7 mars 1903, p. 330; *Arch. gén. méd.*, mai 1903, p. 1281; et *Journal du professeur Bouchard*, 1903.
- GARNIER ET THAON. — L'hypophyse chez le tuberculeux. *Congrès internat. tub.*, Paris, octobre 1905, I, p. 493.
- THAON. — L'hypophyse. *Thèse de Paris*, 1907.
- LÉON BERNARD ET BIGART. — Étude anatomo-pathologique des glandes surrénales des tuberculeux. *Journal de phys. et path. générale*, janvier 1906.
- H. CLAUDE ET H. GOUGEROT. — Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne. *Société de Biologie*, 1907, et *Journal de physiologie et de pathologie générale*, n° 3, mai 1908.

ORGANES LYMPHOÏDES

- LERMOYEZ. — Tub. des amygdales. *S. M. H.*, 894; — et DIRULAFOY : *Acad.*, 1895.
- MARCEL LABBÉ ET LÉVI SIRURGUE. — La tuberculose des amydales (*Revue générale*), in *Gaz. des Hôp.*, n° 20, 17 février 1900, p. 194; — et HAUTANT : Tuberculose des amydales. *Revue de la tuberculose*, 1906, p. 344.
- P. NOBÉCOURT ET L. TIXIER. — Note sur l'hypertrophie du tissu lymphoïde du pharynx. Ses rapports avec la tuberculose. *Gaz. des Hôp.*, 22 sept. 1908, p. 1287, n° 108.
- BERGER ET BEZANÇON. — Lymphadénome. *Revue de chirurgie*, 1899.
- BEZANÇON. — Article : Rate (Tuberculose de la), in *Cornil et Ranvier*, III, p. 1104 et suivantes, 1904. Article : Ganglion (*ibid.*), p. 1064.
- JEANSELME ET WEIL. — Cirrhose hypertrophique tuberculeuse de la rate (non folliculaire). Rétrécissement mitral et lésions de la triscupide. *S. M. H.*, 21 oct. 1904. *Tribune médicale* du 22 octobre 1904; — et ACHARD ET WEIL. — *Arch. de méd. exp.*, 1906.
- DOMINICI ET DÉVAL. — (Tuberculose expérimentale de la rate). *Archives de méd. exp.*, 1906.
- SALOMON ET A. PARIS. — Lésions de la rate dans l'infection tuberculeuse expérimentale par injections intracardiaques de bacilles de Koch. *Société de Biol.*, 23 juin 1906, I, p. 1052.
- E. WEIL ET LESIEUR. — Lymphadénie tuberculeuse chez l'enfant : un cas de tuberculose adéno-splénique. *Archives méd. des enfants*, 1907 (*Bibliographie*).
- RIBADEAU DUMAS. — Sur certaines formes de splénomégalie tuberculeuse. *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, août 1907, p. 349.
- L. LANDOUZY. — Tuberculose à forme de chlorose. Cliniques de la Charité, 1882-86; — et avec M. LABBÉ. *Congrès internat. tub.*, oct. 1905, I, p. 506.
- PATER ET RIVET, M. LABBÉ ET AGASSE-LAFONT. — Anémie pernicieuse d'origine tuberculeuse. *S. M. H.*, 19 juin 1908.

OS

- CAZIN in CORNIL et RANVIER. — Tuberculoses des os, II, p. 825.
- MAILLAND. — Des exostoses tuberculeuses. *Thèse de Lyon*, 1902; et in *Revue de chirurgie*, 1902.
- GALLIARD et P. LÉVY. — Micromélie avec malformation symétrique du radius (Hérédotuberculose). *S. M. H.*, 18 nov. 1904, p. 1103.
- LORTAT-JACOB et G. SABARÉANU. — Exostoses ostéogénétiques congénitales et dystrophie tuberculeuse. *Congrès international de la tub.*, t. I, p. 317.
- PONCET et ALAMARTINE. — Tub. inflammatoire à localisation multiple. Pseudo rachitisme tardif. *Soc. scient. médicale*, 8 février 1907. Lyon.
- GRISEL (M.). — La maladie de Kümmel. *Rev. orthop.*, 1907.
- LESIEUR. — Rachitisme congénital dans une famille de cobayes nés de mère tuberculeuse. *S. M. H. de Lyon*, 12 nov. 1907.
- LORTAT-JACOB et AUBOURG. — Malformations squelettiques d'origine tuberculeuse. Ostéite tuberculeuse à localisations multiples. *S. M. H.*, 31 juillet 1908 (*Bibliographie*), p. 266.

TUBERCULOSE DU MUSCLE

- DURANTE. — In *Cornil et Ranvier*, II, p. 364 (1902) (*Bibliographie*).
- J. REVERDIN. — Un cas de tuberculose musculaire primitive (sclérose primitive avec follicules rares). *Congrès de chirurgie*, Paris, 1890.
- DELORME. — Sur la myosite tuberculeuse (scléreuse primitive). *Congrès de chirurgie*, Paris, 1891.
- JOLLY. — Deux types microscopiques différents de tuberculose linguale. (Myosite aiguë avec bacilles). *Société anatomique*, décembre 1898.
- LANZ et DE QUERVAIN. — Uber hämatogene Muskeltuberkulose (sclérose primitive). *Archiv. f. Klin. Chirurg.* XVI, 1893.
- CADIOT, GILBERT et ROGER. — La cirrhose musculaire tuberculeuse. *Congrès de la tuberculose*, 1893.
- DEZ. — Rhumatisme musculaire tuberculeux. *Th. Lyon*, 1905-1906.

ORGANES GÉNITO-URINAIRES

- DEC. — Rhumatisme tuberculeux. Hydrocèle essentielle primitive d'origine tuberculeuse. *Th. Lyon*, 1903.
- HORAND. — *Lyon Médical*, 1903, 3 mai.
- CAUSSERET. — Pachyvaginalite et hématocele de nature tuberculeuse. *Th. Lyon*, 1904. « Tumeurs goutteuses du pénis, indurations plastiques des corps caverneux. » Soupçonnées par PONCET et LERICHE à propos d'un malade présenté par LECLERC et BEUTLER à la Société des sciences médicales de Lyon, 1905.

H. HARTMANN. — La tub. hypertrophique et sténosante de l'urèthre chez la femme. *Annales des maladies des org. génito-urinaires*, 1907, p. 321.

GASTON COTTE. — Tub. inflam. du col de l'utérus. *Gaz. Hôp.*, 1227, n° 103 10 août 1907.

ORGANES DES SENS

DOR. — Les tuberculides, les tubercules et les paratubercules oculaires. *Soc. française d'ophtalmologie*, congrès de 1906, mai; *Lyon médical*, 25 nov. 1906.

LERICHE. — Iritis de nature tuberculeuse. *Soc. nat. de méd.*, 27 juin 1904.

FONSAGRIVES. — Iritis d'origine tuberculeuse, *Th. Lyon*, 1904-1905.

MARNETAT. — Complications oculaires, auriculaires, périviscérales du rhumatisme tuberculeux ankylosant à forme spondylo-rhizomélique. *Thèse Lyon*, 1905-1906.

MALHERBE (A.). — Tuberculose inflammatoire de l'oreille moyenne. *Lyon médical*, 3 mars 1907, p. 405.

BAR. — Otite moyenne suppurée des sinus mastoïdiens et pseudorhumatisme infectieux d'origine rhinopharyngienne. Contribution aux paratuberculoses de Poncet et Leriche. *Revue hebdomadaire de laryngologie d'otologie et de rhinologie*, n° 34, 22 août 1908.

BACILLOSES AIGUES

LANDOUZY. — Cliniques de la Charité, 12^e leçon, 1884, et 10^e leçon, 1885; « Infection tuberculeuse aiguë non granulique, à forme typhoïde », résumée in *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, 1885, p. 488, et in *Gazette des Hôpitaux*, 1886, n° 6, p. 41; 15^e leçon; « Tuberculose aiguë curable », résumée in *Praticien*, 1885, p. 545 et 556. — Cliniques de l'hôpital Laënnec, 1891: « De la fièvre bacillaire, prétuberculeuse à forme typhoïde, typho-bacilluse », in *Semaine médicale*, 1891, p. 225. — Cliniques de Laënnec, 1900-1903-1904. — Congrès de Washington, septembre 1908, in *Presse médicale*, 24 octobre 1908, p. 681.

A. JOUSSET. — La bacillémie tuberculeuse. *Semaine médicale*, n° 37, 14 septembre 1904, p. 289.

— Latub. septicémique du cobaye. *Acad. des Sciences*, 18 mai 1908

GOUGEROT (H.). — Typhobacilluse de Landouzy. Diagnostic bactériologique pendant la période d'état. *Presse médicale*, n° 68, 22 août 1908. — Reproduction expérimentale de la typho-bacilluse de Landouzy. *Revue de médecine*, n° 7, 10 juillet 1908, p. 653; — et in *thèse Jean GRANDCHAMP*: La typhobacilluse de Landouzy. (Etude clinique, anatomique, bactériologique et expérimentale).

LANDOUZY ET LOEDERICH. — Sur une forme subaiguë de septicémie tuberculeuse. *Académie*, 28 juillet 1908, *Revue de médecine*, septembre 1908.

LANDOUZY ET GOUGEROT. — *Presse médicale*, 7 nov. 1908, p. 713.

PROCESSUS GÉNÉRAUX

- Bibliographie in CHANTEMESSE ET PODWYSSOTKY. — Dégénérescences. Processus généraux, I, p. 147.
- LEREDDE. — La nécrose tuberculeuse. *Arch. de méd. exp.*, 1895.
- BLUM (R.) (de Vienne). — Zur Statistik der amyloïdendegeneration mit besonderer Berücksichtigung der Tuberculose. *Wiener klin W.* 1903, n° 12.
- TRIPIER. — Scléroses. *Traité d'anatomie pathologique*, 1904, p. 597.
- LÉON BERNARD. — Tuberculose et arthritisme. *Congrès de la tuber.*, Paris, 1905; *Tribune médicale*, 7 octobre 1905.
- PONCET ET LERICHE. — Tub. inflam. à évolution cléreuse, véritable diathèse fibreuse. *Acad. de méd.*, 8 janvier 1907, 12 mai 1908.
- Sclérotuberculose et diathèse fibreuse. *Gaz. Hôp.*, 663, n° 56, 14 mai 1908; *Lyon médical*, p. 1104, n° 20, 17 mai 1908.

NÉOPLASIES

- HENRI CLAUDE. — Cancer et tuberculose, 1 vol. Lib. J.-B. Baillière, février 1900 (*Bibliographie*).
- DE BEURMANN ET GOUGEROT. — Tuberculo-cancer de l'amygdale et du voile du palais. *Soc. Dermato.*, juin 1905, in *Annales*, p. 624.
- COSTA. — Goîtres d'origine tuberculeuse. *Thèse de Lyon*, 1905.
- PONCET ET LERICHE. — Tuberculose inflammatoire à forme néoplasique. Adénome du sein. du corps thyroïde d'origine tuberculeuse. *Acad. de Méd.*, 16 avril 1906.
- GOUGEROT. — Épithéliomatoses cutanées et muqueuses surtuberculeuses. *Revue de la tuberculose* (Tub. atypiques non-folliculaires cutanées), déc. 1908, (*Bibliographie*).
- M. LABBÉ ET FERRAND. — Adénolipomatose tub. *S. M. H.* ; 16 juin 1901, *P. M.*, 30 nov. 1901.
- PONCET ET LERICHE. — Tuberculose inflammatoire à forme néoplasique. Les lipomes d'origine tuberculeuse. *Acad. de méd.* 2 janvier et 24 avril 1907, et in *Thèse ROUSSEL* Lyon 1906.
- CARNOT. — Sur divers types pathogéniques d'obésité. *Bulletin méd.*, 7 avril 1906, p. 311.
- LABREVOIT. — Adipose et tuberculose. *Th. Paris*, 29 mai 1906; — et ROMME : Tuberculose et obésité toxique. *Presse médicale*, 25 juillet 1906.
- D. OLMER. — Lipomes sous-cutanés et tuberculose. *La Province méd.*, n° 48, p. 603, 30 nov. 1907.
- BRANDTS. — Sur les rapports de la lymphosarcomatose et de la tuberculose. Contribution à la cirrhose exp. du foie. *Munchner K. W.*, n° 14, 7 avril 1908.
- P. DELBET. — Tumeur à myéloplaxes. *Société de Chirurgie*, 17 juin 1908, p. 823.
- GOUGEROT. — Réactions néoplasiques des tissus lymphoconjonctifs au bacille de Koch. *Journal de physiol. et de path. générale*, nov. 1908.

FOLLICULES TUBERCULOIDES

CORNIL ET RANVIER. — Manuel d'histologie path.

ORTH. — Lèpre. *Berlinier Kl. W.* 1902.

NICOLAS ET FAVRE. — Syphilis: (Bibliographie). *Province médicale et Journal du P. Gaucher*, 1907.

DE BEURMANN ET H. GOUGEROT. — Les sporotrichoses hypodermiques. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, octobre, novembre, décembre 1906.

— Sporotrichoses dermiques. *Soc. Dermatol.*, 3 janvier 1907, p. 26.

H. GOUGEROT. — Mycoses sous-cutanées, nodules et abcès hypodermiques. *Tribune médicale*, n° 4, et 5, 26 janvier et 2 février 1907.

— Diagnostic de la syphilis et des sporotrichoses sous-cutanées et cutanées. *Annales des maladies vénériennes*, mars 1907, pages 161.

DE BEURMANN ET H. GOUGEROT. — Chancre sporotrichosique frontal et sporotrichose de lymphangitique centripète primitive et localisée, *Société médicale Hôpitaux*, 7 juin 1907.

— Sporotrichoses tuberculoïdes. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, août, septembre, octobre, novembre 1907, pages 497, 603, 655.

DE BEURMANN, GOUGEROT ET VAUCHER. — Note sur l'histologie des follicules sporotrichosiques expérimentaux. *Société médicale des hôpitaux*, n° 28, 11 octobre 1907, page 1009. La sporotrichose expérimentale du rat. Étude histologique de quelques localisations. *S. M. H.*, 5 juin 1908, page 17.

PATHOGÉNIE

VIRCHOW. — Action de la lymphe de Koch sur les organes internes des tuberculeux. *Soc. méd. Berlin*, 7 janvier 1891, in *Bull. méd.*, 14 janvier 1891.

ARLOING. — Leçons sur les septicémies. Expériences et rapports in *Thèse de PUPITER*, Lyon, 1902-1903.

ARLOING, RODET ET COURMONT. — Étude expérimentale sur les propriétés attribuées à la tuberculine de Koch. *Ann. de l'Université de Lyon*, 1892, t. 6, 1^{er} fasc., 1892.

MANICATIDE. — Action de la tuberculine sur les animaux sains. *Presse méd.*, 1896, p. 184.

CARRIÈRE. — Étude expérimentale des altérations histologiques du foie et du rein produites par les toxines tuberculeuses (tuberculine). *Arch. de méd. expér.*, 1897, p. 65.

RAMOND ET HULOT. — Action de la tuberculine vraie sur le rein. *Soc. de Biol.*, octobre 1900, p. 853.

ARLOING ET BANCEL. — Comparaison de la tuberculine avec l'agent producteur de l'intoxication tuberculeuse chez le malade. *Journal de phys. et de pathogén.*, mai 1904, p. 497.

- PRUDDEN ET HODENPYL. — Studies on the action of dead bacteria in the living body. *New York med. Journal*, 6 et 20 juin 1891.
- JULES AUCLAIR. — Étude expérimentale sur les poisons du bacille tuberculeux humain. Essais de vaccination et de traitement. *Thèse de Paris*, mai 1897. — Les poisons du bacille tuberculeux humain. Recherches sur la pneumonie tuberculeuse. *C. R. de l'Académie de médecine*, 10 juillet 1898. — La dégénérescence caséuse (2^e mémoire). *Revue de la tuberculose*, juillet 1898. — Recherches sur la pneumonie tuberculeuse (3^e mémoire). *Arch. de méd. expér.*, mai 1899. — La sclérose pulmonaire d'origine tuberculeuse (4^e mémoire). *Arch. de méd. expérimentale*, mars 1900.
- AUCLAIR. — La nature des processus tuberculeux éclairée par l'étude des poisons du bacille de Koch. *Revue de la tuberculose*, n° 1, 1904.
- COURCOUX ET RIBADEAU-DUMAS. — Cellules géantes développées dans le foie à la suite de l'injection par la veine porte de chloroformobacilline. *Soc. biol.*, 24 décembre 1904. — Des lésions créées par l'éthéro et la chloroformobacilline d'Auclair dans le foie. *Congrès de la tuberculose*, 1905, 1, p. 467, Paris.
- ARMAND DELILLE. — Pathogénie de la sclérose tuberculeuse. *Revue de la tuberculose*, n° 2, avril 1905, p. 104.
- RADIGUER. — Rôle des toxines tuberculeuses locales dans le processus tuberculeux. *Th. Paris*, 1905.
- MOUSSU. — Action des poisons solubles des bacilles tuberculeux. *Acad. des Sc.*, 18-25 nov. 1907.
- JEAN CAMUS ET PH. PAGNIEZ. — Lésions pulmonaires consécutives à l'introduction d'acides des graisses par la voie vasculaire. *Soc. Biol.*, 9 nov. 1907.
- Injections d'acides gras dans le péritoine. *Soc. Biol.*, 31 octobre 1908, p. 379.
- J. AUCLAIR ET LOUIS PARIS. — Isolement d'un nouveau poison du bacille tuberculeux. La bacillo-caséine. *Acad. des Sc.*, 10 fév. 1908.
- JADASSOHN. — *Berliner Kl. W.*, 1904, n° 38.
- HALBRON. — *Thèse de Paris*. 1906.
- CALMETTE, GUÉRIN ET BRETON. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, n° 6, p. 409.
- LÉON BERNARD ET GOUGEROT. — Rôle de l'atténuation des bacilles dans le déterminisme des lésions non-folliculaires de la tuberculose. *Soc. de Biol.*, 13 juin 1908.
- Pathogénie des lésions non-folliculaires de la tuberculose. *Soc. tub*, juin 1908 ; *Bulletin médical* du 8 juillet 1908.
- A. PONCET. — Pathogénie du rhumatisme tub., *Lyon médical*, 23 août 1908, p. 281.
- GOUGEROT ET LAROCHE. — Pathogénie des tuberculides cutanées non-folliculaires éclairée par l'expérimentation. *Archives méd. exp.*, 1909.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.	1
* **	
PREMIÈRE PARTIE : TUBERCULOSES ATYPIQUES (ÉTUDE RÉSUMÉE DES TUBERCULOSES TYPIQUES ET ATYPIQUES CLINIQUE- MENT, ANATOMIQUEMENT, HISTOLOGIQUEMENT).	3
HISTOIRE DE LA NOTION DE TYPE ET D'ATYPIE EN TUBERCULOSE.	4
Première phase : Individualisation de types exclusifs ; recherche de la spécificité symptomatique, anatomique, histologique. Défini- tion de la tuberculose par une de ses manifestations : la définition classique de la tuberculose par le follicule.	5
Deuxième phase : Découverte des tuberculoses différentes du type symptomatique hippocratique : tuberculoses bénignes et cura- bles, frustes et larvées de Landouzy ou tuberculoses atypiques cliniquement. Découverte de tuberculoses ne contenant pas le follicule ou tuberculoses atypiques histologiquement. Décou- verte des follicules en dehors de la tuberculose : destruction de la spécificité anatomique en tuberculose. Définition patho- génique de la maladie : la bacilllose de Koch.	13
LES DIVERS TYPES ET ATYPIES TUBERCULEUSES.	17
Tuberculoses atypiques cliniquement.	18
Tuberculoses atypiques anatomiquement.	19
Tuberculoses atypiques histologiquement ou bacillo- ses non-folliculaires.	20
Types bactériologiques	21
CONCLUSIONS.	24
..	
DEUXIÈME PARTIE : BACILLOSES NON-FOLLICULAI- RES.	27
DÉFINITION ET SYNONYMIE	27
MULTIPLICITÉ DES RÉACTIONS NON-FOLLICULAIRES DES TISSUS AU BA- CILLE DE KOCH.	30
HISTORIQUE DES TUBERCULOSES ATYPIQUES HISTOLOGIQUEMENT OU BACILLOSES NON-FOLLICULAIRES	34

Première phase 1819-1882. — Création d'un type histologique exclusif et recherche de la spécificité anatomique. Méconnaissance des tuberculoses non-folliculaires. Définition de la tuberculose par une de ces lésions le follicule.	35
Les bacilloses non-folliculaires méconnues sont rapportées à l'« inflammation » (thèse d'agrégation de Hanot, 1883). Origine obscure des bacilloses non-folliculaires. Erreurs et confusion des anciens éclairées par la notion des bacilloses non-folliculaires.	37

1° « Du rôle de l'inflammation dans la genèse du tubercule » (en langage histologique actuel : le follicule est le produit de l'épithélioïdisation d'un nodule inflammatoire bacillaire non-folliculaire)	38
2° « De l'inflammation pérítuberculeuse », en langage actuel : bacilliose non-folliculaire péri-folliculaire.	42
3° Inflammation indépendante du tubercule chez le tuberculeux en langage actuel : bacilliose non-folliculaire (extra-folliculaire) combinée à la tuberculose	51
4° De l'inflammation indépendante du tubercule comme manifestation directe de la tuberculose en langage actuel : bacilloses non-folliculaires extra-folliculaires ; combinées ou non à la tuberculose.	54
5° De l'inflammation pré-tuberculeuse en langage actuel : bacilliose non-folliculaire pré-folliculaire.	55

Deuxième phase : 1882-1908. — Définition de la tuberculose par sa cause : la bacilliose. Observation de la nature bacillaire des réactions non-folliculaires, confirmation apportée à cette conception par les travaux modernes. Découvertes des bacilloses non-folliculaires dans tous les tissus et organes.	58
Résumé de l'état actuel de la question :	83

PREMIER EXEMPLE : FOIE ORGANE GLANDULAIRE A TRAME CONJONCTIVO-VASCULAIRE. BACILLOSES HÉPATIQUES NON-FOLLICULAIRES.	88
I. — Historique.	89
II. — Les faits (division, définition, description anatomo-clinique, documents et démonstrations).	92

1° Hépatites bacillaires conjonctives non-folliculaires (congestions actives).	92
2° Hépatites bacillaires dégénératives (dégénérescences), p. 94. — Stéatose, p. 95. — Amylose, p. 96. — Dégénérescences et ictères graves bacillaires.	97
3° Hépatites interstitielles et scléreuses bacillaires non-folliculaires (cirrhoses tuberculeuses, p. 98. Unité du processus cirrhogène, p. 99. Classification des cirrhoses tuberculeuses, p. 101. Discussion et démonstration des cirrhoses tuberculeuses : leurs preuves cliniques, histologiques, constatation de bacilles, inoculation, reproduction expérimentale.	107
4° Hépatites parenchymateuses bacillaires non-folliculaires	112
5° Tubercules et granulations macroscopiquement typiques, microscopiquement atypiques, à structure non-folliculaire	112

III. — Pathogénie	113
Conclusions.	114

DEUXIÈME EXEMPLE : PEAU, ÉPITHÉLIUM PAVIMENTEUX STRATIFIÉ ET TISSU CONJONCTIF DERMIQUE ET HYPODERMIQUE. — BACIL- LOSES CUTANÉO-MUQUEUSES NON-FOLLICULAIRES.	115
---	-----

I. — Historique.	116
II. — Les faits	122

1° Lichen scrofulosorum. — 2° Érythème induré de Bazin. — 3° Papulo-nécrotiques. — 4° Pityriasis rubra grave de Hébra. — 5° Parapsoriasis de Brocq. — 6° Ulcération tuberculeuses aiguës. — 7° Ulcérations chroniques : Ulcère de jambe tuberculeux. — 8° Cicatrices et sclérodémie tuberculeuse. — 9° Érythèmes indurés aigus ou érythèmes noueux bacillaires. — 10° Érythèmes indurés chroniques. — 11° Érythèmes aigus, lupus érythémateux aigus. — 12° Purpuras bacillaires. — 13° Lupus érythémateux chroniques. — 14° Angiodermites disséminées, engelures et acroasphyxie, angiokératome de Mibelli ou œvus a perniau de Bazin. — 15° Érythèmes squameux-visculeux, eczéma scrofulosorum. — 16° Pityriasis rubra pileaire. — 17° Éléphantiasis bacillaire. — 18° Néoplasie lymphoïde. Lymphadénome bacillaire. — 19° Néoplasie lympho-conjonctive. Lympho-sarcoïde. — 20° Néoplasies conjonctives. Sarcômes bacillaires. — 21° Néoplasies fibro-conjonctives. Fibromes bacillaires hypodermiques. — 22° Fibromes bacillaires dermiques, chéloïdes bacillaires. — 23° Lipomes sous-cutanés bacillaires. — 24° Ostéomes bacillaires, exostoses multiples. — 25° Tumeurs à myéloplaxes. — 26° Néoformations épithéliales. Leucoplasie surtuberculeuse. — 27° Néoplasie épithéliomateuse, épithéliomatose surtuberculeuse. — 28° Atrophies cutanées bacillaires. — 29° Atrophie dermo-hypodermique, sclérose atrophique (Kraurosis vulvæ tuberculeux). Résumé des faits et processus élémentaires.

Démonstration des bacilloses cutanées non-folliculaires	130
III. — Pathogénie.	134
Conclusions.	135

TROISIÈME EXEMPLE : SYSTÈME NERVEUX. BACILLOSE NON-FOLLICULAIRE DU SYSTÈME NERVEUX.	140
---	-----

Historique	142
Tuberculoses atypiques de l'encéphale.	143

I. — Méningites aiguës non-folliculaires : 1° Méningites infiltrées diffuses, séreuses et congestives ; 2° méningites hémorragiques aiguës non-folliculaires (hémorragies, méningées bacillaires) ; 3° méningite bacillaire aiguë, diffuse, infiltrée et nécrosante non-folliculaire ; 4° méningites tuberculeuses avec granulations histologiquement non-folliculaires, ou bacilloses méningées, granuleuses non-folliculaires ; 5° méningite bacillaire à polynucléose prédominante.	143
II. — Méningo-encéphalites et encéphalites bacillaires aiguës et subaiguës non-folliculaires : 1° Méningo-encéphalite et encéphalite aiguës hémorragiques non-folliculaires ; 2° méningo-encéphalite bacillaire, aiguë, infiltrée, dégénérative et nécrosante ; 3° encéphalite bacillaire hypersplastique.	146
III. — Méningites et méningo-encéphalites chroniques non-folliculaires.	149

IV. — <i>Encéphalites bacillaires chroniques non folliculaires.</i> . . .	149
Pathogénie.	150
Résumé	151
Tuberculoses atypiques de la moelle. — 1° Méningites spinales aiguës non-folliculaires ; 2° méningo-myélites aiguës non-folliculaires ; 3° myélites dégénératives et myélites scléreuses bacillaires non-folliculaires ; 4° myélite nodulaire, foyer de nécrose enkysté, ou tubercule médullaire non-folliculaire ; 5° Radiculites non-folliculaires.	152
Pathogénie.	156
Résumé.	156
Névrites bacillaires non-folliculaires.	157
Documents d'attente	158
Conclusions	158
GÉNÉRALITÉ DES TUBERCULOSES ATYPIQUES ; REVUE DES BACILLOSES NON-FOLLICULAIRES DANS LES DIFFÉRENTS ORGANES ET TISSUS.	159
PROCESSUS GÉNÉRAUX NON-FOLLICULAIRES DUS AU BACILLE DE KOCH.	176
POLYMORPHISME DES RÉACTIONS BACILLAIRES : ABSENCE DE SPÉCIFICITÉ HISTOLOGIQUE DU FOLLICULE.	182
PATHOGÉNIE : DÉTERMINISME DES LÉSIONS NON-FOLLICULAIRES	185
I. — Théories pathogéniques. — 1° Théorie de l'infection secondaire, son inexactitude ; 2° théorie toxinique ou tuberculinique, son insuffisance ; 3° théorie bacillaire : son exactitude ; démonstration de la nature bacillaire locale des lésions non-folliculaires ; les preuves négatives ; les preuves positives : constatations directes de bacilles dans les lésions, inoculations positives au cobaye, reproductions expérimentales	187
II. — Discussion des facteurs invoqués dans le déterminisme des tuberculoses non-folliculaires. — Inconstance et insuffisance des facteurs autrefois invoqués. Importance du mode de dissémination des bacilles dans les lésions. Tendances des divers facteurs à se grouper. Conclusions pathogéniques.	200
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.	215
BIBLIOGRAPHIE	218

